

Synthese von 2-Fluorenonen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Diplom-Chemiker

Fabian Fischer

aus

Meschede

Marburg 2018

Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von Januar 2012 bis Dezember 2018 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität in der Arbeitsgruppe und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz.

Vom Fachbereich der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180) als Dissertation angenommen am

Erstgutachter: Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz

Zweitgutachter: Prof. Dr. Ulrich Koert

Tag der mündlichen Prüfung:

„Ich habe gelernt, dass der Weg des Fortschritts weder kurz noch unbeschwerlich ist.“

Marie Curie

Inhaltsverzeichnis

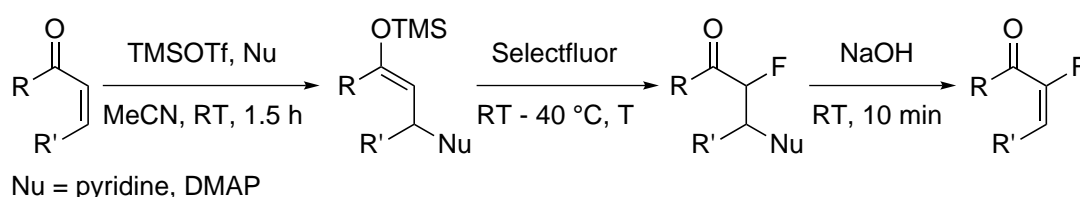
Summary	iii
1 Einleitung	1
1.1 Fluorierte Wirkstoffe: Eine generelle Übersicht	1
1.2 Nukleophile Fluorierungsmittel	4
1.3 Elektrophile/Radikalische Fluorierungsmittel	9
1.4 Nukleophile Trifluormethylierung	15
1.5 Radikalische/Elektrophile Trifluormethylierung	19
2 Aufgabenstellung	24
3 Hauptteil	27
3.1 Darstellung von 2-Fluorenonen	27
3.1.1 Stand der Synthese zur Darstellung von 2-Fluorenonen	28
3.1.2 Eigene Arbeiten zur Darstellung von 2-Fluorenonen	34
3.1.3 Asymmetrische Additionen an 2-Fluorenone	60
3.2 Versuche zur asymmetrische Trifluormethylierung	62
3.2.1 Stand der Synthese	62
3.2.2 Eigene Arbeiten zur asymmetrischen Trifluormethylierung	64
3.3 Synthese des (<i>R</i>)-Mevalonolactons	76
3.3.1 Die (<i>R</i>)-Mevalonsäure und ihre erste Retrosynthese	76
3.3.2 Synthese des (<i>R</i>)-Mevalonolactons	85
3.3.3 Zweite retrosynthetische Betrachtung des (<i>R</i>)-Mevalonolactons	90
3.3.4 Synthese des (<i>R</i>)-Mevalonolactons über die neue Syntheseroute	93
3.4 Iminiumionen	102
3.4.1 Exkurs Iminiumionen	104
3.4.2 Eigene Arbeiten	106
3.5 Synthese von Iromycin/Piericidin-Hybriden	114
3.5.1 Stand der Synthese	115
3.5.2 Eigene Arbeiten im Rahmen der Dissertation	121

Inhaltsverzeichnis

4	Zusammenfassung und Ausblick	130
4.1	Darstellung von 2-Fluorenonen	130
4.2	Methodenentwicklung zur asymmetrischen Trifluormethylierung	135
4.3	Darstellung von (<i>R</i>)-Mevalonolacton	138
4.4	Addition von Metallorganylen an Iminiumionen	141
4.5	Synthese von Iromycin/Piericidin-Hybriden	144
5	Experimenteller Teil	146
5.1	Materialien und Methoden	146
5.2	Experiments according to chapter 3.1	148
5.3	Experiments according to chapter 3.2	155
5.4	Experiments according to chapter 3.3	160
5.5	Experiments according to chapter 3.4	165
5.6	Experiments according to chapter 3.5	168
6	Spektrenanhang	177
	Literatur	207

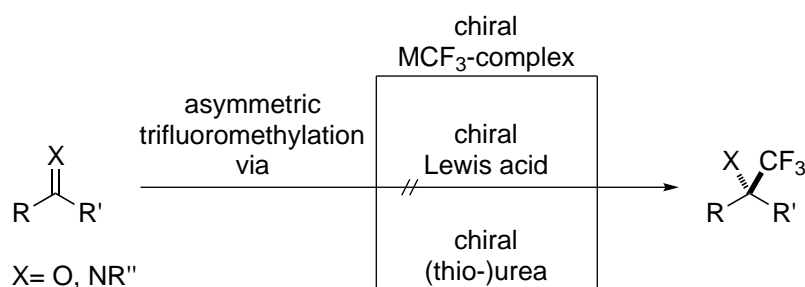
Summary

Fluorinated molecules are of increasing importance in our lives, especially in pharmaceuticals and agrochemicals. In the first part of the thesis, a new method is reported for the synthesis of 2-fluoroenones from enones (Scheme 0.0.1). The enones react with TMSOTf and a nucleophile (pyridine or DMAP) to an intermediate enoether, which then is fluorinated with selectfluor to the corresponding 2-fluoroketone. The elimination of the nucleophile is performed with NaOH to gain the desired 2-fluoroenones. The 2-fluoroenones thus can be obtained in moderate to good yields.



Schema 0.0.1: One pot synthesis of the 2-fluorenes.

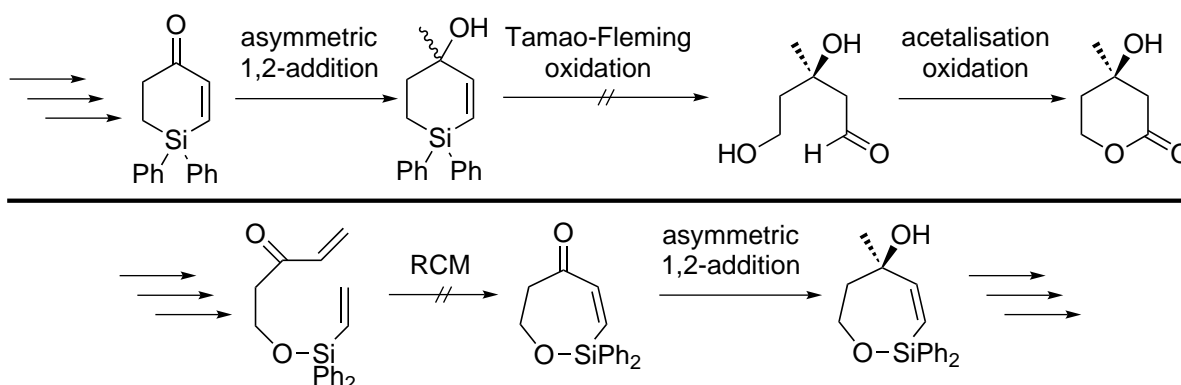
In the second part of this thesis, the asymmetric trifluoromethylation of carbonyles and imines was investigated (Scheme 0.0.2). This should be achieved by using chiral metal-trifluoromethyl-complexes, chiral Lewis acids or chiral (thio)urea catalysed reactions. None of these reactions led to the desired enantioenriched product. Only the chiral Lewis acid catalysed reaction lead to racemic product. But the investigation showed, that only the anion of the Lewis acid is needed to promote the trifluoromethylation reaction.



Schema 0.0.2: Attempts for an asymmetric trifluoromethylation.

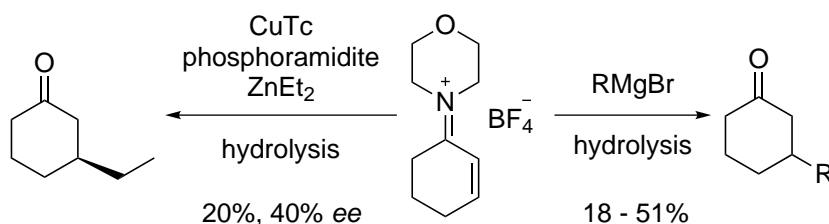
Summary

In the next chapter, the asymmetric total synthesis of mevalonic acid should be accomplished. It was planned to use the well established method of the rhodium/BINAP-catalyzed 1,2-addition of trimethylaluminium to enones followed up by a Tamao-Fleming oxidation (Scheme 0.0.3). On the first route the Tamao-Fleming oxidation and on the second route the ring closing metathesis couldn't be realized.



Scheme 0.0.3: Attempts for an total synthesis of mevalonic acid.

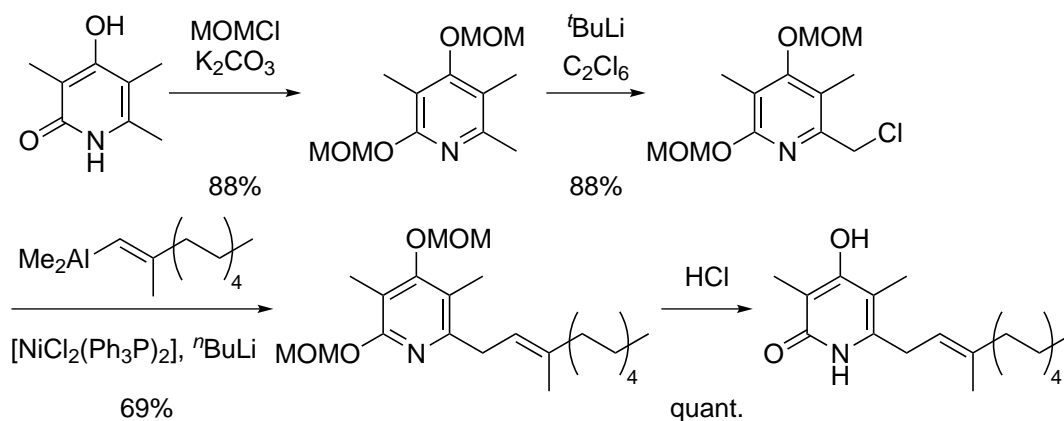
In the fourth part of this thesis, the rhodium/BINAP-catalyzed 1,2-addition or the copper/phosphoramidite catalyzed asymmetric 1,4-additions of dialkylzinc reagents to iminium ions was investigated (Scheme 0.0.4). At first, the substrate scope of the Reetz synthesis of iminium ions was expanded. Then, the iminium ion was used as the starting material in the copper/phosphoramidite catalyzed asymmetric 1,4-addition which, after hydrolysis, gave the 1,4-adduct of the corresponding ketone in 20% yield with 40% ee. The addition of Grignard reagents, in the absence of catalyst, also led to the 1,4-adduct in moderate yields.



Scheme 0.0.4: Attempts for an transition metal catalysed addition to iminium ions.

Summary

In the last part, a new synthetic route for the synthesis of Iromycin-Piericidin hybrides is reported (Scheme 0.0.5). In the first step, the pyridon is *O,O*-protected with MOMCl diprotected in 88% yield and then chlorinated with C_2Cl_6 in 88% yield. This chloride is coupled in a nickel-catalysed reaction with an alane in 69% yield and then quantitatively deprotected with HCl to yield the Iromycin-Piericidin hybride.



Scheme 0.0.5: Synthesis of an Iromycin-Piericidin hybride.

1 Einleitung

1.1 Fluorierte Wirkstoffe: Eine generelle Übersicht

Die ersten fluorierten Wirkstoffe kamen in den 1950ern auf den Markt, wie z.B. das Krebsmedikament 5-Fluoruracil.^[1] In den darauf folgenden Jahren wurden weitere fluorierte organische Verbindungen synthetisiert. Mittlerweile besitzen fast 25% aller neu zugelassenen Medikamente und 50% aller Agrochemikalien mindestens ein Fluoratom.^[2] Dies hat mehrere Gründe: zum Einen ist der Atomradius von Fluor (1.47 Å) dem von Wasserstoff (1.20 Å) als auch der Hydroxygruppe (1.40 Å) sehr ähnlich, dies führt dazu, dass die Sterik eines Moleküls beim Einbau von Fluor anstelle dieser Gruppen kaum verändert wird.^[2] Die Trifluormethylgruppe hingegen ist ungefähr so groß wie die Isopropylgruppe. Zudem ist die Fluor-Kohlenstoff-Bindung die stärkste Halogen-Kohlenstoff-Bindung mit 116 kcal/mol (vgl. C-Cl 81 bis C-I 57 kcal/mol) und deshalb werden unerwünschte Reaktionen wie die Oxidation oder die Hydrolyse gehemmt und die thermische Stabilität erhöht.^[2] Dies führt dazu, dass die fluorierten Wirkstoffe eine erhöhte metabolische Stabilität besitzen. Zum Anderen führt die hohe Elektronegativität des Fluors dazu, dass ein Molekül dadurch ein höheres Dipolmoment hat oder die Azidität bzw. Basizität benachbarter funktioneller Gruppen beeinflusst wird.

In Abbildung 1.1.1 sind einige ausgewählte fluorierte Wirkstoffe aufgeführt. Das Fungizid Flutriafol (**1**) inhibiert die Demethylierung von Lanosterin durch Cytochrom-P₄₅₀ in der Sterin-Biosynthese.^[2] Diflufenican (**2**) ist ein bleichendes Herbizid, dieses bindet an die Phytoene Desaturase und inhibiert so die Carotin-Biosynthese.^[2] Der Arzneistoff Efavirenz (**3**) wird zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten eingesetzt und bindet an das Reverse Transkriptase Enzym von HIV-1, dadurch wird dieses Enzym inhibiert.^[3] Atorvastatin (**4**) ist ein HMG-CoA-Reduktasehemmer. Die HMG-CoA-Reduktase ist ein Enzym, welches die Reduktion zur (*R*)-Mevalonsäure (**164**) durchführt (Schema 3.3.1 Seite 76). Die (*R*)-Mevalonsäure (**164**) ist ein wichtiger Baustein für die Synthese von Cholesterin und deshalb wird Atorvastatin (**4**) bei Patienten mit Hypercholesterinämie eingesetzt, um die Cholesterinsynthese zu hemmen. Bei weiterem Interesse an fluorierten medizinischen Wirkstoffen sind die Übersichtsartikel unter Referenz [2–8] zu empfehlen.

1 Einleitung

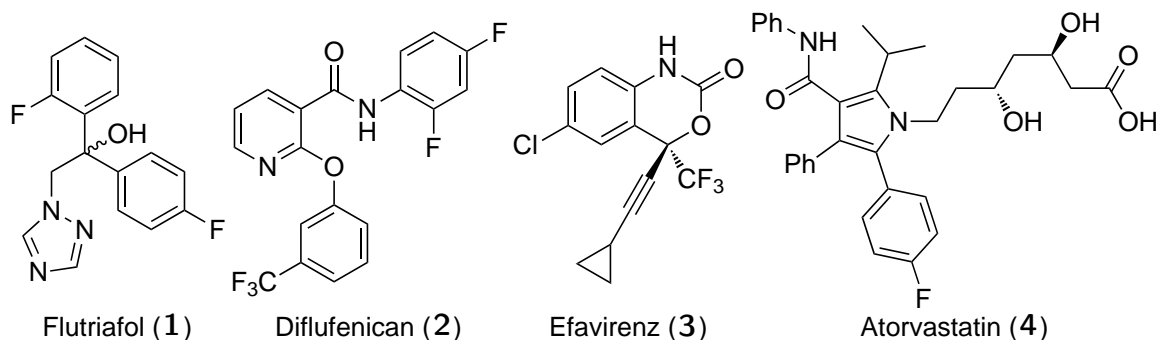


Abbildung 1.1.1: Ausgewählte fluorierte Wirkstoffe: Flutriafol (1), ein Fungizid der Firma Syngenta; Diflufenican (2), ein Herbizid von Bayer Crop Science; Efavirenz (3), ein Arzneistoff zur Behandlung HIV-1-infizierter Patienten von Bristol-Myers Squibb; Atorvastatin (4), ein Arzneistoff zur Behandlung von Hypercholesterinämie von Pfizer.

Schaut man sich diese fluorierten Wirkstoffe genauer an (Abbildung 1.1.2), stellt man fest, dass der Großteil der Verbindungen arylische-Fluor- (40%) und arylische-Trifluormethyl-Struktur motive (17%) besitzt.^[9]

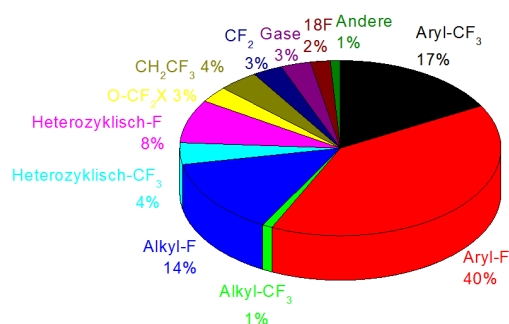
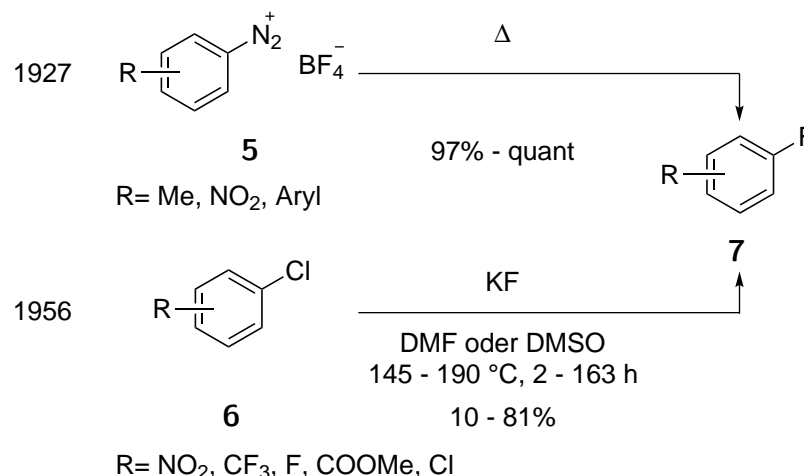


Abbildung 1.1.2: Verteilung der fluorierten Struktur motive in Arzneistoffen von 1950 bis 2013.^[9]

Diese Verteilung ist dem Umstand geschuldet, dass es bis in die späten 1980er bzw. frühen 1990er Jahre nur wenige Methoden gab, wie man ein Fluoratom oder eine Trifluormethylgruppe in ein Molekül einbauen kann.

Fluorsubstituenten wurden meist bis dahin über die Balz-Schiemann-Reaktion eingeführt (Schema 1.1.1 oben).^[10] Dazu wurden Diazoniumtetrafluoroboratsalze **5** erhitzt und unter Abspaltung von Stickstoff in Arylfluoride **7** überführt. Die Nachteile bei dieser Reaktion sind, dass die Diazoniumsalze **5** in wasserfreier Form zum Teil instabil sind und zudem erst aus den Aminen hergestellt werden müssen.

1 Einleitung

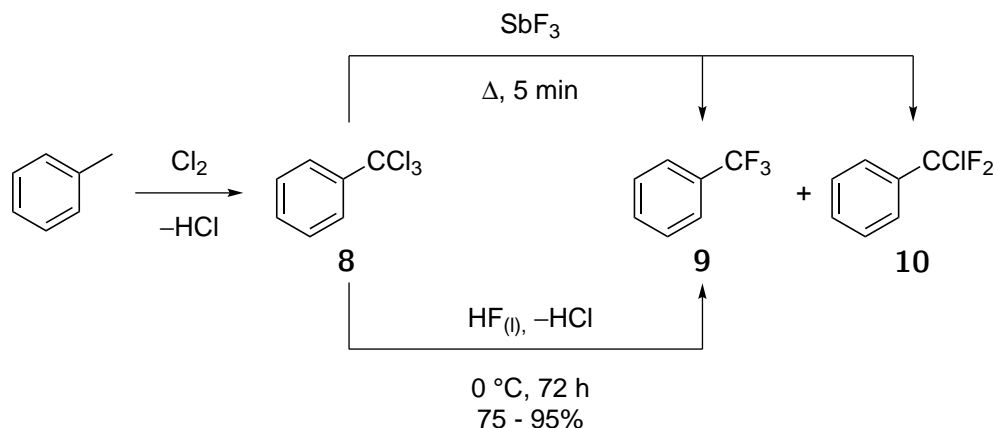


Schema 1.1.1: Oben: Darstellung von Arylfluoriden **7** ausgehend von Diazoniumtetrafluoroboratsalzen **5** über die Balz-Schiemann-Reaktion.^[10] Unten: Synthese von **7** ausgehend von Arylchloriden **6** über das Halex-Verfahren.^[11]

Eine andere Variante zur Einführung eines Fluorsubstituenten ist das Halex-Verfahren (Halogen exchange) von Finger und Kruse (Schema 1.1.1 unten).^[11] Bei dieser Reaktion werden Arylchloride **6** in Gegenwart von Kaliumfluorid bei hohen Temperaturen in einer nukleophilen Substitutionsreaktion in die Arylfluoride **7** überführt. Der Nachteil dieser Reaktion ist, dass nur elektronenarme Aromaten unter diesen Bedingungen reagieren und man so bei der Substratbreite sehr eingeschränkt ist.

Die Trifluormethylgruppe hingegen wurde über die Swarts-Reaktion aufgebaut (Schema 1.1.2 oben).^[12] Bei dieser Reaktion werden aromatische Trichlormethylgruppen mit Antimontrifluorid in die entsprechenden Trifluormethylgruppen umgesetzt. In seiner Publikation von 1889 beschrieb Swarts zwar die Synthese von Trifluormethylbenzol (**9**) ausgehend von **8**, doch eine Ausbeute von **9** und von dem difluorierten Nebenprodukt **10** nannte er leider nicht. Diese Methode wurde dann von Simons und Lewis weiterentwickelt, indem das Antimontrifluorid durch wasserfreien Fluorwasserstoff ersetzt wurde und die trifluormethylierten Aromaten **9** in 75 - 95% Ausbeute erhalten wurden (Schema 1.1.2 unten).^[13] Nachteil bei dieser Reaktion ist, dass die Trichlormethylgruppe aus der Chlorierung einer Methylgruppe aufgebaut wird, dabei entstehen mehrere Äquivalente von korrosivem Chlorwasserstoff. Die Swarts-Reaktion selber wird dann bei hohen Temperaturen oder in der Variante nach Simons und Lewis mit korrosivem Fluorwasserstoff durchgeführt, wobei wieder korrosiver Chlorwasserstoff entsteht.

1 Einleitung



Schema 1.1.2: Darstellung von Trifluormethylbenzol (9) unter den klassischen Bedingungen nach Swarts (oben), sowie der weiterentwickelten Methode nach Simons und Lewis (unten).^[12,13]

Diese Reaktionen haben alle gemein, dass sie unter sehr harschen Bedingungen ablaufen und, wie oben bereits beschrieben, nur auf Aromaten anwendbar sind. Dies bedeutet, dass diese Reaktionen am Anfang einer Synthese stehen müssen, wenn das Molekül noch nicht sehr komplex ist und wenig funktionelle Gruppen besitzt. Eine Einführung eines Fluor- oder Trifluormethylsubstituenten auf späteren Stufen der Synthese ist mit diesen Methoden wahrscheinlich nicht mehr möglich. Deswegen wurden in den darauf folgenden Jahren und bis heute neue Methoden entwickelt, um fluorierte Moleküle herzustellen.

Wie bereits oben beschrieben, sind die häufigsten Strukturelemente in fluorierten Wirkstoffen einfach fluorierte Kohlenstoffe und die Trifluormethylgruppe (Abbildung 1.1.2) und deshalb werden im weiteren Teil dieser Einleitung auch nur diese ausführlicher besprochen. Sollte dennoch ein Interesse daran bestehen, wie die anderen funktionellen Gruppen eingeführt werden können, empfehlen sich die Übersichtsartikel unter Referenz [14–25].

1.2 Nukleophile Fluorierungsmittel

Nukleophile Fluorierungsmittel (Abbildung 1.2.1) lassen sich in zwei große Gruppen einteilen: zum Einen in die Fluorid-Donoren und zum Anderen in die Desoxyfluorierungsmittel. Fluorid-Donoren können, wie der Name schon sagt, ein Fluoridion übertragen. Dabei ist das Fluoridion in der organischen Synthese kein einfach zu handhabendes Nukleophil. In protischen Lösungsmitteln wird durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen die Nukleophilie herabgesetzt, wohingegen in aprotischen Lösungsmitteln die Nukleophilie aber auch die Basizität zunimmt, welches oft zu unerwünschten Nebenreaktionen führt. Die Basi-

1 Einleitung

zität der Fluoridionen kann durch die Zugabe von tertiären Alkoholen gesenkt werden, ohne dabei die Nukleophilie zu verringern.

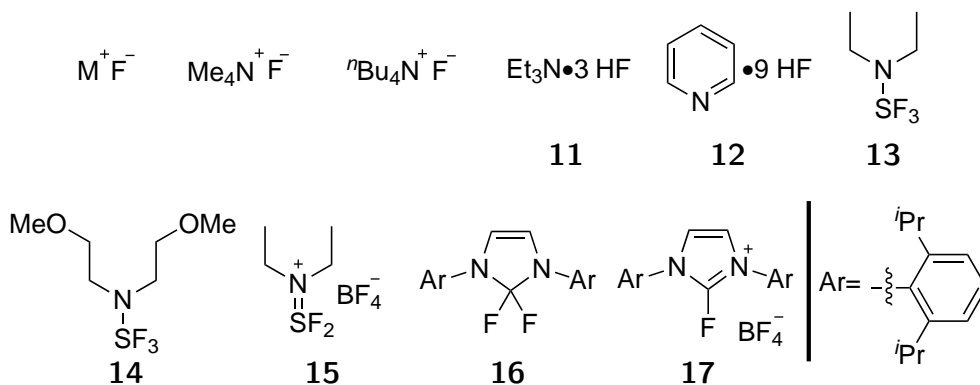
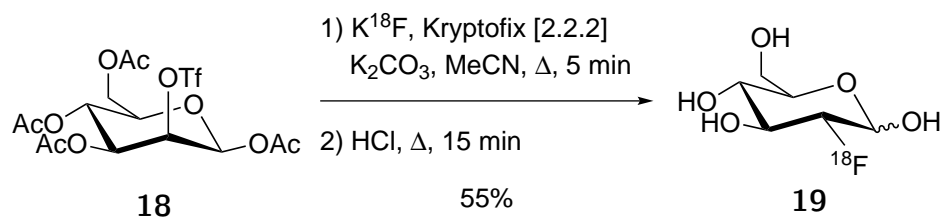


Abbildung 1.2.1: Auswahl von nukleophilen Fluorierungsmitteln: Metallfluoride (meist NaF, KF, CsF und AgF), TMAF, TBAF, TREAT·HF (**11**), Olah's Reagenz (**12**), DAST (**13**), Deoxofluor (**14**), XtalFluor-E (**15**), Phenofluor (**16**) und Alkylfluor (**17**).

Die einfachsten Fluorid-Donoren sind Metallsalze. In den meisten Fällen handelt es sich um die Alkalimetallfluoride sowie Silberfluorid. Der große Vorteil der Alkalimetallfluoride ist, dass sie die wahrscheinlich günstigsten Fluoridquellen sind. Der große Nachteil der Metallfluoridsalze ist, dass sie alle aufgrund ihrer hohen Gitterenergie schwer löslich in organischen Lösungsmitteln sind. Um die Löslichkeit von Metallfluoriden zu erhöhen, werden meist Kronenether oder Kryptanden zugesetzt, um das Kation zu komplexieren. Ein Beispiel für den großtechnischen Einsatz von Metallfluoriden ist das in Schema 1.1.1 beschriebene Halex-Verfahren. Ein weiteres Beispiel für die Verwendung von Metallfluoriden ist die Synthese des am häufigsten verwendeten fluorbasierten Radiotracers 2-Desoxy-2- $[^{18}F]$ fluor-D-glukose (**19**, $[^{18}F]$ FDG) in Schema 1.2.1.^[26] Dieses wird durch nukleophile Substitution von Triflat an dem Manosederivat **18** mit Kalium $[^{18}F]$ fluorid und anschließende Entschützung hergestellt.

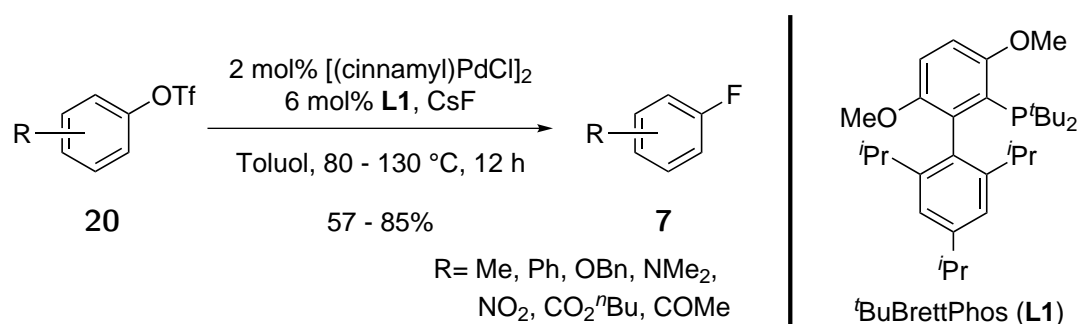


Schema 1.2.1: Synthese des Radiotracers 2-Desoxy-2- $[^{18}F]$ fluor-D-glukose (**19**, $[^{18}F]$ FDG).^[26]

1 Einleitung

Radiotracer wie FDG (**19**) werden in der Positronenemissionstomographie (PET) zur Krebsdiagnose eingesetzt. Bei weiterem Interesse zu diesem Thema sind die Übersichtsartikel von Ametamey und Pike zu empfehlen.^[27,28]

Eine weitere Reaktion, die in den letzten Jahren in den Fokus der Forschung gelangt ist, ist die Übergangsmetall-katalysierte Fluorierung von Arylverbindungen zu den Arylfluoriden **7**. Die Arbeitsgruppe um Buchwald setzte Aryltriflate **20** in Gegenwart eines Palladium-(II)-^tBuBrettPhos-Präkatalysators mit Cäsiumfluorid zu den entsprechenden Arylfluoriden **7** um (Schema 1.2.2).^[29] Mechanistisch verläuft die Reaktion wie eine Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplung: oxidative Addition, Ligandenaustausch und reduktive Eliminierung. Der sterisch anspruchsvolle Ligand **L1** ist entscheidend bei der reduktiven Eliminierung des intermediär gebildeten einkernigen (**L1**)Pd(Ar)F Komplexes. Mit allen anderen einzähnigen Phosphanliganden bildete sich auf dieser Stufe ein fluoridverbrückter zweikerniger Komplex aus, aus dem noch nie eine reduktive Eliminierung beobachtet worden ist.^[30] In den darauf folgenden Jahren wurde diese Reaktion noch um Arylbromide und -iodide erweitert, welche dann aber noch zusätzlich Silberfluorid als Fluoridquelle benötigen.^[31] Der Vorteil dieser Methode gegenüber dem Halex-Prozess ist die Substratbreite, da bei dieser Methode auch elektronenreiche Aromaten verwendet werden können und mehr funktionelle Gruppen toleriert werden. Für weitere Informationen soll hier auf den Übersichtsartikel von Buchwald verwiesen werden.^[32]



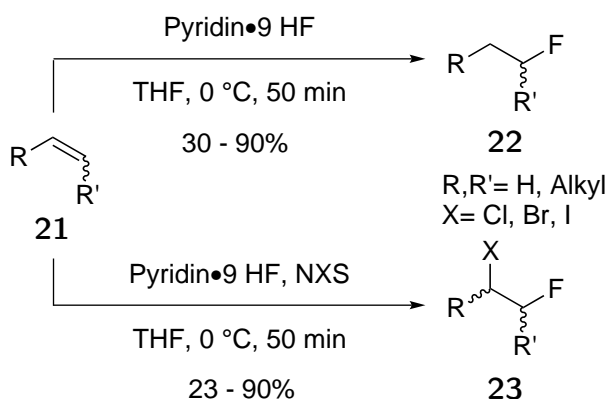
Schema 1.2.2: Palladium-katalysierte Fluorierung von Aryltriflaten **20**.^[29]

Weitere Quellen für Fluoridionen sind quartäre Ammoniumfluoridsalze wie Tetramethylammoniumfluorid (TMAF) und Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF). Diese haben den großen Vorteil, im Gegensatz zu den Metallfluoriden, dass sie sehr gut in organischen Lösungsmitteln löslich sind. Der Nachteil solcher quartären Ammoniumfluoridsalze ist, die große Schwierigkeit, diese wasserfrei herzustellen. Wie bereits oben beschrieben nimmt die Ba-

1 Einleitung

sizität, aber auch die Reaktivität, des Fluoridions mit abnehmenden Wassergehalt zu und so kommt es etwa beim Entwässern von quartären Ammoniumfluoridsalzen zur Hofmann-Eliminierung.^[33] Das erste wasserfreie quartäre Ammoniumfluoridsalz war TMAF, da bei dem Tetramethylammoniumkation eine E2 Eliminierung nicht möglich ist; dieses konnte durch Trocknen im Hochvakuum bei 160 °C erhalten werden.^[34] 15 Jahre später erst gelang die wasserfreie Synthese von TBAF durch eine nukleophile aromatische Substitution von Tetrabutylammoniumcyanid mit Hexafluorbenzol.^[33] Quartäre Ammoniumfluoridsalze werden in Substitutionsreaktionen eingesetzt.^[33–37]

Weitere Fluoridquellen wurden auf Basis von HF entwickelt. Die beiden prominentesten Vertreter sind dabei TREAT·HF (**11**) und Olahs Reagenz (**12**). Hier wurde dem Fluorwasserstoff noch eine Aminbase hinzugefügt, im Falle von TREAT·HF (**11**) Triethylamin und bei Olahs Reagenz (**12**) Pyridin. Dies erleichtert den Umgang im Labor, der Siedepunkt steigt von 20 °C (HF) auf 198 °C (TREAT·HF) bzw. 251 °C (Olahs Reagenz) und die Reaktion von HF mit Glasgefäßen wird unterdrückt.^[38] Diese Reagenzien werden oft für Substitutionsreaktionen, Öffnung von Epoxiden zu vicinalen Hydroxyfluoriden (vgl. Schema 3.1.8) und in elektrochemischen Fluorierungen eingesetzt.^[39–44] TREAT·HF (**11**) und Olahs Reagenz (**12**) eignen sich des Weiteren sehr gut, um Olefine **21** zu hydrofluorieren oder in Gegenwart von elektrophilen Halogenierungsmitteln zu vicinalen Halofluoriden umzusetzen (Schema 1.2.3).^[45–48] Übersichtsartikel wurden hierzu von Haufe und McClinton verfasst.^[38,49]

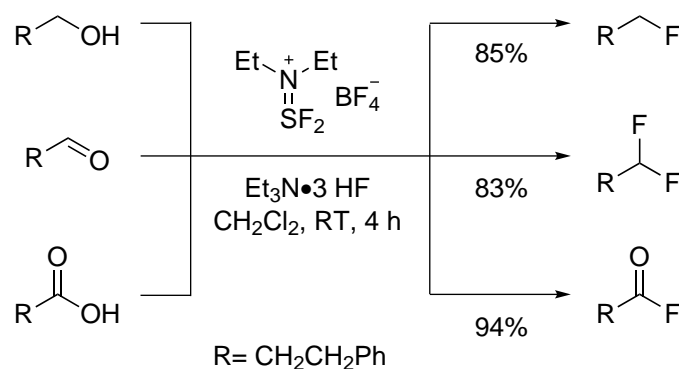


Schema 1.2.3: Oben: Hydrofluorierung von Olefinen **21** zu Alkylfluoriden **22**. Unten: Halofluorierung von Olefinen **21** zu vicinalen Alkylhalofluoriden **23**.^[45]

Die zweite große Gruppe der nukleophilen Fluorierungsmittel, die Desoxyfluorierungsmittel, sind meist von Schwefeltetrafluorid abgeleitete Moleküle **13** - **15**. Diese haben den Vorteil, dass sie nicht wie Schwefeltetrafluorid gasförmig sind, sondern im Falle von DAST (**13**)

1 Einleitung

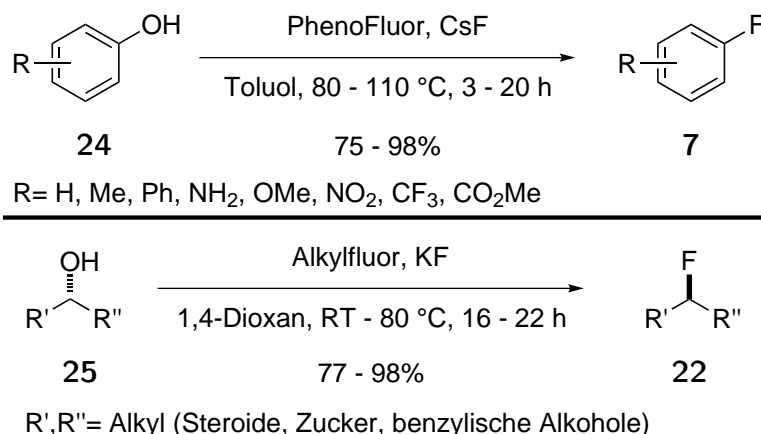
und Deoxyfluor (**14**) flüssig sind und XtalFluor-E (**15**) ein Feststoff ist. Dies sorgt für eine einfachere Handhabung im Labor. DAST (**13**) ist eins der meist verwendeten Desoxyfluorierungsmittel. Dieses wurde aber auf Grund seiner Hydrolyseempfindlichkeit und seiner Neigung zur explosionsartigen Zersetzung beim Erwärmen zu Deoxyfluor (**14**) weiterentwickelt. Deoxyfluor (**14**) ist weniger Hydrolyse-empfindlich als DAST (**13**), aber auch dieses Reagenz wurde noch weiterentwickelt zu XtalFluor-E (**15**). Dies ist ein nicht explosiver kristalliner Feststoff, der wenig hydrolyseempfindlich ist. Diese Reagenzien sind in der Lage, Alkohole und Aldehyde in mono- und difluorierte Verbindungen und Carbonsäuren in Säurefluoride zu überführen (hier am Beispiel von XtalFluor-E (**15**), Schema 1.2.4).^[50-53] Der Nachteil von XtalFluor-E (**15**) ist, dass im Gegensatz zu DAST (**13**) und Deoxyfluor (**14**) dem Reaktionsgemisch noch TREAT·HF (**11**) oder DBU hinzu gegeben werden muss, da es sonst zu Nebenreaktionen kommt.^[52,53]



Schema 1.2.4: Ausgewählte Beispiele für die Deoxyfluorierung von Alkoholen, Aldehyden und Carbonsäuren mit XtalFluor-E (**15**).^[52]

Die nächste Generation von Desoxyfluorierungsmitteln sind die von der Arbeitsgruppe um Ritter entwickelten PhenoFluor (**16**) und AlkylFluor (**17**). PhenoFluor (**16**) ist in der Lage, die Hydroxygruppe von Phenolen **24**, sowohl elektronenarme als auch -reiche, zu den entsprechenden Arylfluoriden **7** umzusetzen (Schema 1.2.5 oben).^[54] Dies ist ein Vorteil gegenüber der Methode von Buchwald (Schema 1.2.2), da die Phenole **24** nicht erst zu den entsprechenden Triflaten **20** umgesetzt werden müssen und kein Palladiumkatalysator benötigt wird.

1 Einleitung



Schema 1.2.5: Oben: Umsetzung von Phenolen **24** mit PhenoFluor (**16**) zu den Fluoriden **7**.^[54] Unten: Darstellung der Fluoride **22** aus den Alkoholen **25** mit AlkylFluor (**17**).^[55]

Alkylfluor (**17**) hingegen wandelt alkyliche und benzyliche Hydroxylgruppen, von z.B. Steroiden **25**, unter Inversion des Stereozentrums in die Fluoride **22** um (Schema 1.2.5 unten).^[55] Des Weiteren werden viele funktionelle Gruppen toleriert, wie Amide, Carbamate, Acetale, Ketone, Amine und Nitrogruppen, und es kommt nicht zu Nebenreaktionen, z.B. Eliminierung des Alkohols.

1.3 Elektrophile/Radikalische Fluorierungsmittel

Die elektrophilen und radikalischen Fluorierungsreagenzien werden hier gemeinsam besprochen werden, da es nicht in allen Fällen geklärt ist, wie der Mechanismus der Fluorierung abläuft. Bei den *N*-F Fluorierungsreagenzien **26** bis **30** wird diskutiert, ob es zu einer S_N-Reaktion des Nukleophils am Fluoratom des Fluorierungsreagenzes kommt. Die andere Möglichkeit wäre ein Einelektronentransfer des Nukleophils in das σ*-Orbital der *N*-F-Bindung des Fluorierungsreagenzes, dabei würde dieses in ein Fluorradikal und ein Amin/Amid fragmentieren und das Fluorradikal würde mit dem Radikal, welches aus dem Nukleophil entstanden ist, rekombinieren.

In Abbildung 1.3.1 sind einige ausgewählte elektrophile/radikalische Fluorierungsreagenzien abgebildet, die auch nachfolgend besprochen werden. Da es natürlich noch viele andere elektrophile Fluorierungsreagenzien gibt, soll hier schon auf eine Reihe von Übersichtsartikeln unter den Referenzen [56–62] verwiesen werden.

1 Einleitung

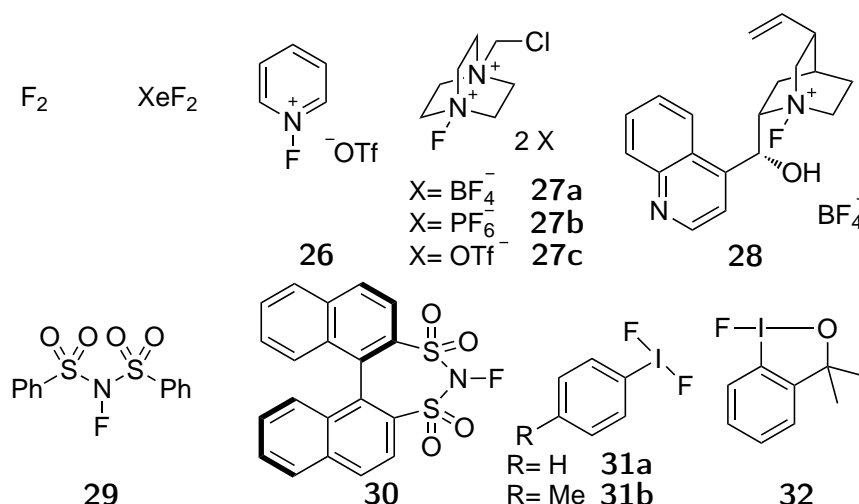
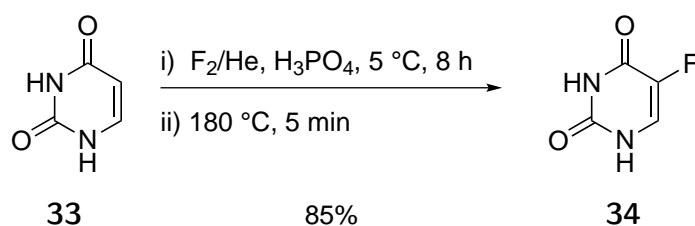


Abbildung 1.3.1: Auswahl an elektrophilen Fluorierungsmitteln: Fluor, Xenondifluorid, *N*-Fluorpyridiniumtriflat (**26**), Selectfluor (**27**), fluoriertes Cinchona-Alkaloid **28**, NFSI (**29**), chirales NFSI **30**, Iodaryldifluorid **31** und Fluorobenzyiodoxol **32**.

Das erste verwendete elektrophile Fluorierungsmittel war elementares Fluor. Aufgrund seiner hohen Reaktivität reagiert es mit vielen organischen Substanzen unselektiv, zum Teil explosionsartig, und ist schwer zu handhaben. Ein Verdünnen mit Stickstoff oder einem Edelgas auf 10 vol% Fluor und das Arbeiten bei tiefen Temperaturen führte zu einer Verbesserung der Selektivität als auch zu einer Vereinfachung in der Handhabung. So wird das 5-Fluoruracil (**34**) mittlerweile durch direkte Fluorierung mit anschließender HF Eliminierung aus Uracil (**33**) hergestellt (Schema 1.3.1).^[63]



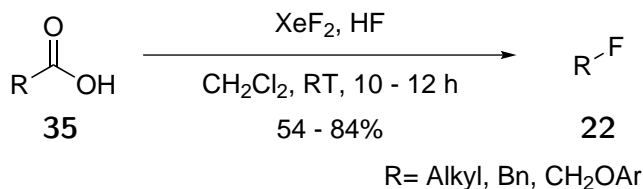
Schema 1.3.1: Synthese von 5-Fluoruracil (**34**) nach einem Patent von Umemoto, Sagamihara und Ogura.^[63]

Eine ähnliche Synthesestrategie zur Darstellung von 2-Fluorenonen **70** verfolgte auch die Arbeitsgruppe von Rozen (Schema 3.1.9), diese wird im Kapitel über die Synthese der 2-Fluorenone **70** besprochen.^[64,65] Bemerkenswert bei der Addition von Fluor an eine Doppelbindung ist, dass die Addition nicht *anti*, wie bei den höheren Homologen, sondern *syn* erfolgt. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass aufgrund der hohen Elektronegativität und

1 Einleitung

der geringen Größe von Fluor kein stabiler Übergangszustand mit einem Fluoroniumion gebildet wird und das Carbokation sofort mit dem Fluoridion reagiert, bevor dies auf die andere Seite des Moleküls gelangen kann.^[66–68] Trotz der Fortschritte, die bei dem Umgang mit elementarem Fluor gemacht worden sind, wurden neue elektrophile Fluorierungsmittel entwickelt, die weniger reaktiv und einfacher zu handhaben sind. Dies ändert aber nichts an der Tatsache, dass fast alle elektrophilen Fluorierungsmittel mit elementarem Fluor synthetisiert werden.

Eine der ersten Alternativen zu elementarem Fluor war Xenondifluorid. Dieses ist weniger reaktiv als Fluor und ein farbloser kristalliner Feststoff, der an Luft handhabbar ist.^[69] Nichtsdestotrotz ist Xenondifluorid immer noch eine sehr reaktive Verbindung, die mit nicht wasserfreiem und aufgereinigtem Dichlormethan explosionsartig reagieren kann.^[70] Xenontetrafluorid und Xenonhexafluorid sind noch reaktiver als Xenondifluorid, reagieren aber mit Wasser zu Xenontrioxid, welches sich dann explosionsartig in die Elemente zersetzt. Die Arbeitsgruppe um Martin konnte zum Beispiel zeigen, dass man mit Xenondifluorid Carbonsäuren unter Abspaltung der Carbonsäurefunktion in moderaten bis guten Ausbeuten in die Fluoride **22** überführen kann (Schema 1.3.2).^[71]



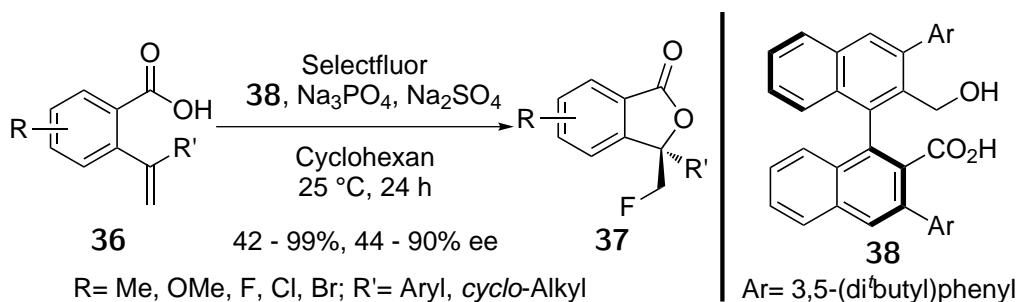
Schema 1.3.2: Decarboxylierende Fluorierung mit Xenondifluorid.^[71]

Xenondifluorid ist ebenfalls in der Lage Alkene **21** und Enole zu fluorieren. Diese und weitere Reaktionen werden ausführlich in dem Übersichtsartikel von Tius behandelt und werden hier nicht weiter diskutiert.^[69]

In den 1980er wurde eine neue Klasse von elektrophilen Fluorierungsmittel entwickelt, diese besaßen ein R_2NF beziehungsweise ein $\text{R}_3\text{N}^+\text{F}$ Strukturelement und waren selektiver, stabiler, sicherer und milder als die damals bekannten Fluorierungsmittel, welche aber noch ähnliche Reaktivitäten aufwiesen. Eines der Ersten war das von Umemoto et al. entwickelte Fluorpyridiniumtriflat (**26**) und seine Derivate.^[72] Wenige Jahre später entwickelte die Arbeitsgruppe um Banks Selectfluor **27a**, eins der wohl am häufigsten verwendeten elektrophilen Fluorierungsmittel überhaupt.^[73,74] Selectfluor (**27a**) ist ein kristalliner Feststoff, der nur in polaren Lösungsmittel, wie z.B. in Acetonitril, löslich ist.

1 Einleitung

Die Arbeitsgruppe um Hamashima setzten *ortho*-Vinylbenzoesäuren **36** in einer asymmetrischen, katalytischen Fluorlactonisierung mit Selectfluor (**27a**) in Gegenwart des Katalysators **38** zu den fluorierten Isobenzofuranonen **37** um (Schema 1.3.3).^[75] Der Katalysator **38** koordiniert nicht nur die Substrate **36** und Selectfluor (**27a**), sondern schafft für die asymmetrische Addition eine chirale Umgebung und ist gleichzeitig auch noch ein Phasentransferkatalysator für das unlösliche Selectfluor (**27a**).



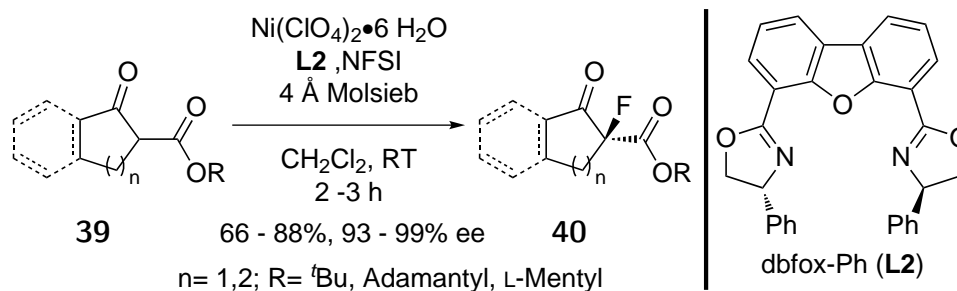
Schema 1.3.3: Darstellung von fluorierten Isobenzofuranonen **37** aus *ortho*-Vinylbenzoesäuren **36**.^[75]

Mit Selectfluor (**27a**) können auch Enolether und Thioether zu α -Fluorcarbonylen (vgl. Tabelle 3.1.1) und α -Fluorthioethern fluoriert werden.^[76,77]

Weitere Beispiele für asymmetrische elektrophile Fluorierungsmittel sind zum Beispiel das fluorierte Cinchona-Alkaloid **28** und seine Derivate. Diese werden meist *in situ* aus dem Cinchona-Alkaloid und Selectfluor (**27a**) hergestellt und werden anschließend benutzt, um Silylenolether und Enamine asymmetrisch mit moderaten bis guten Enantiomerenüberschüssen zu fluorieren.^[78–81] Bei weiterem Interesse an elektrophilen Fluorierungen mit Selectfluor (**27a**) sei hier auf den Übersichtsartikel von Wong verwiesen.^[82]

Ein weiteres prominentes Fluorierungsmittel neben Selectfluor (**27a**) ist NFSI (**29**). Dieses Fluorierungsmittel wurde von Differding et al. entwickelt und ist ein kristalliner Feststoff, der sich in den meisten organischen Lösungsmitteln löst und in einer Stufe aus dem entsprechenden Sulfimid dargestellt werden kann.^[83]

Shibata et al. setzten NFSI (**29**) ein, um β -Ketoester **39** mit einer chiralen Lewis-Säure in α -Position zu fluorieren (Schema 1.3.4).^[84]



Schema 1.3.4: Synthese von α -Fluor- β -ketoestern **40** nach Shibata et al.^[84]

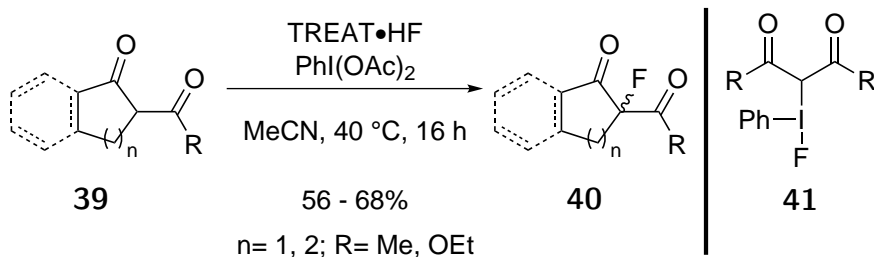
Die chirale Lewis-Säure wird aus dem Nickel-(II)-Salz und dem Liganden **L2** vorgebildet und koordiniert die beiden Carbonylfunktionen des β -Ketoester **40**. Dabei kommt es zur Enolisierung des Ketons, welches auf Grund der chiralen Lewis-Säure nur aus einem Halbraum her von NFSI (**29**) fluoriert werden kann.

Später entwickelten die Arbeitsgruppen um Shibata, Ma und Cahard das von Binaphthyl abgeleitete chirale NFSI (**30**), welches in der obigen Reaktion aber zu schlechteren Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen führte.^[85] NFSI (**30**) wird, wie Selectfluor (**27a**) auch, für die α -Fluorierung von Carbonylen oder die elektrophile Fluorierung von Olefinen **21** mit anschließender Reaktion mit einem Nukleophil, z.B. Cyanid, eingesetzt.^[86-89]

Eine weitere Substanzklasse für Fluorierungen sind hypervalente fluoriierte Iodverbindungen, wie z.B. *para*-Iodtoluoldifluorid (**31b**) und Fluorobenziodoxol **32**. Diese Verbindungen unterscheiden sich von den oben genannten dadurch, dass für ihre Synthese nicht zwingend elementares Fluor benötigt wird. Mechanistisch gesehen übertragen die hypervalenten fluoriierten Iodverbindungen **31** und **32** kein elektrophiles Fluor, weshalb man diese Substanzklasse auch zu den nukleophilen Fluorierungsmitteln einordnen könnte. Dieser Umstand soll an zwei ausgewählten Beispielen aus der aktuellen Literatur gezeigt werden.

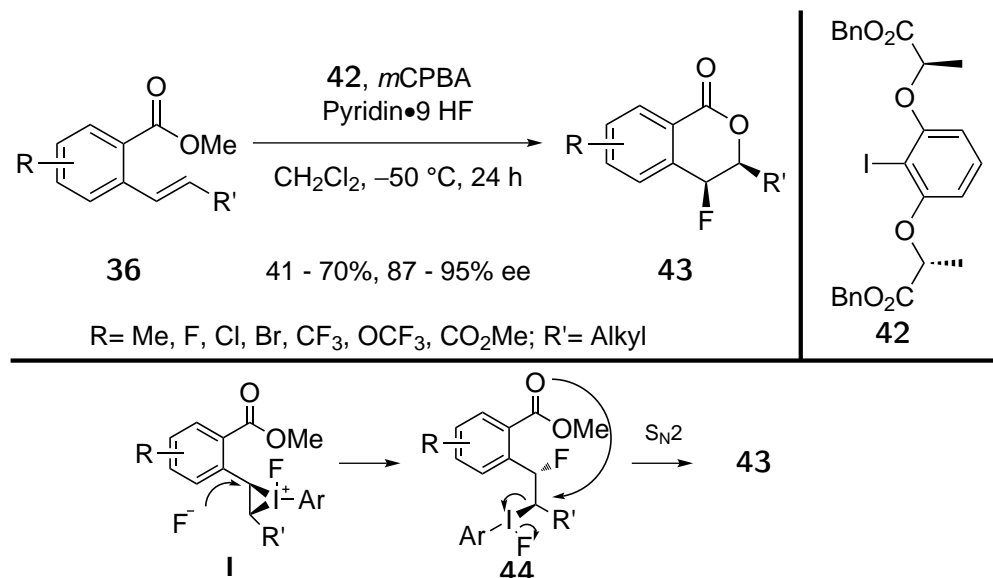
Im ersten Beispiel, aus der Arbeitsgruppe von Pattison, wird der β -Ketoester/ das β -Diketon **39** an dem Kohlenstoff zwischen den beiden Carbonylfunktionen fluoriert (Schema 1.3.5), wie auch bei der Umsetzung mit NFSI (**29**) aus Schema 1.3.4.^[90] Mechanistisch findet zuerst ein Ligandenaustausch am Iod statt, die beiden Acetoxygruppen werden durch Reaktion mit TREAT·HF (**11**) durch Fluorid ersetzt und es bildet sich *in situ* Iodbenzoldifluorid (**31a**). Das Iod in **31a** wird nukleophil von dem Enolat von **39** angegriffen und in das Zwischenprodukt **41** überführt. Im letzten Schritt kommt es zu einer reduktiven Eliminierung am Iod und das Produkt **40** wird gebildet. Diese Reaktion ist auch mit dem Fluorobenziodoxol **32** durchgeführt worden.^[91,92]

1 Einleitung



Schema 1.3.5: Darstellung von fluorierten β -Dicarbonylen mit *in situ* gebildetem Iodbenzoldifluorid (**31**).^[90]

Die Arbeitsgruppe um Jacobsen setzte die *ortho*-Vinylbenzoesäureester **36** zu den Sechsringlactonen **43** um (Schema 1.3.6), was in Gegensatz zu der elektrophilen Fluorierung mit Selectfluor (**27a**) in Schema 1.3.3 steht.^[93] Bei dieser Reaktion wird zuerst das chirale Aryliodid **42** mit *m*CPBA zu der entsprechenden Iodosylarylverbindung oxidiert, welches dann mit Olahs Reagenz (**12**) zum chiralen Iodaryldifluorid reagiert. Dieses reagiert dann mit der Doppelbindung von **36** zum Iodoniumion **I**, welches in einer S_N2-Reaktion mit einem Fluorid zu dem Zwischenprodukt **44** reagiert.^[94] Anschließend kommt es zu einer intramolekularen S_N2-Reaktion des Esters an dem Kohlenstoff, welcher den Iodrest trägt, wobei dieser zum chiralen Aryliodid **42** und einem Fluoridion fragmentiert.



Schema 1.3.6: Darstellung von fluorierten Sechsringlactonen **43**.^[93]

Olefine **21** reagieren unter ähnlichen Bedingungen mit *para*-Iodtoluoldifluorid in Gegenwart von TREAT·HF (**11**) zu α,β -Difluoriden.^[95] Die Arbeitsgruppe um Gilmour konnte diese Methode noch weiter entwickeln, indem sie die Reaktion bei Raumtemperatur mit katalyti-

schen Mengen *para*-Iodtoluoldifluorid durchführten, welches sie *in situ* aus *para*-Iodtoluol mit Selectfluor (**27a**) und TREAT·HF (**11**) oder Olah's Reagenz (**12**) generierten.^[96] Endständige Alkine reagieren mit *para*-Iodtoluoldifluorid in Gegenwart von TREAT·HF (**11**) zu den α -Iod- β -fluoriden, welche in Heck-Reaktionen und Stille-Kupplungen eingesetzt werden können.^[97–100]

Bei weiterem Interesse an Fluorierungen mit hypervalenten Iodverbindungen sei hier auf die Übersichtsartikel von Gulder, Yoshimura und Zhdankin verwiesen.^[101–103]

1.4 Nukleophile Trifluormethylierung

Ähnlich wie das Fluoridanion ist auch das Trifluormethylanion kein einfach zu handhabendes Nukleophil. Die freien Elektronenpaare am Fluoratom wechselwirken mit dem Elektronenpaar am Kohlenstoff. Da diese negative Hyperkonjugation energetisch ungünstig für das System ist, wird ein Fluoridion abgespalten und es bildet sich das Singulett-Difluorcarben. Es dauerte bis 2015, bis die Arbeitsgruppe um Grushin den ersten Einkristall eines Übergangsmetalltrifluormethyl-Komplexes erhielt.^[104] Aus dem Grund wurden mehrere Strategien entwickelt, um das Trifluormethylanion zu stabilisieren: eine sehr einfache Methode ist es, die Reaktion in DMF durchzuführen. Sobald das Trifluormethylanion gebildet wird, reagiert es mit dem DMF zu dem Halbaminal **46**, welches stabil ist in Bezug auf die Abspaltung von Fluoridionen und zudem selbst ein Trifluormethylierungsmittel ist. Langlois entwickelte darauf hin das stabile Halbaminal **47**.

In Abbildung 1.4.1 sind einige ausgewählte Trifluormethylierungsmittel gezeigt.

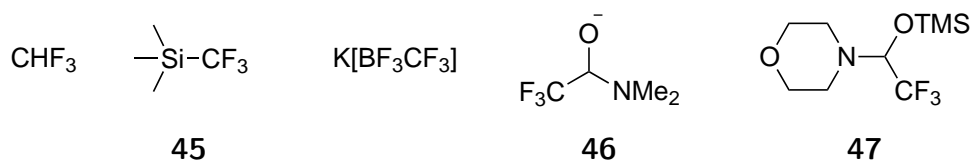
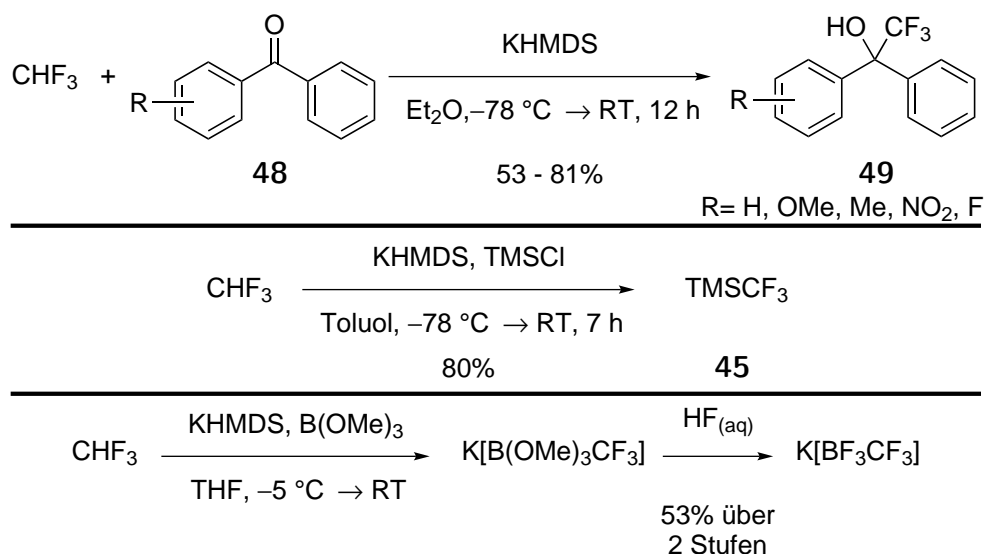


Abbildung 1.4.1: Ausgewählte nukleophile Trifluormethylierungsmittel: Fluoroform, das Ruppert-Prakash-Reagenz (TMSCF₃, **45**), Kalium(trifluormethyl)trifluoroborat, das stabile DMF-Trifluormethyl-Halbaminal **46** und das von Langlois entwickelte Reagenz **47**.

Das atomökonomischste Trifluormethylierungsmittel ist Fluoroform, welches als Nebenprodukt bei der Teflonherstellung entsteht. Dieses ist ein 11.700 mal stärkeres Treibhausgas als CO₂ und hat eine Lebenszeit von ca. 250 Jahren in der Atmosphäre. Daher wird es meist

1 Einleitung

vernichtet.^[105] Die ersten, denen es gelang unter DMF-freien Bedingungen Fluoroform für die Synthese einzusetzen war die Arbeitsgruppe um Prakash und Olah (Schema 1.4.1).^[106]



Schema 1.4.1: Oben: Trifluormethylierung von Benzophenon/-derivaten **48** zu den Alkoholen **49**. Mitte: Darstellung des Ruppert-Prakash-Reagenz (**45**) mit TMSCl. Unten: Synthese von Kalium(trifluormethyl)trifluorborat über Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat.^[106]

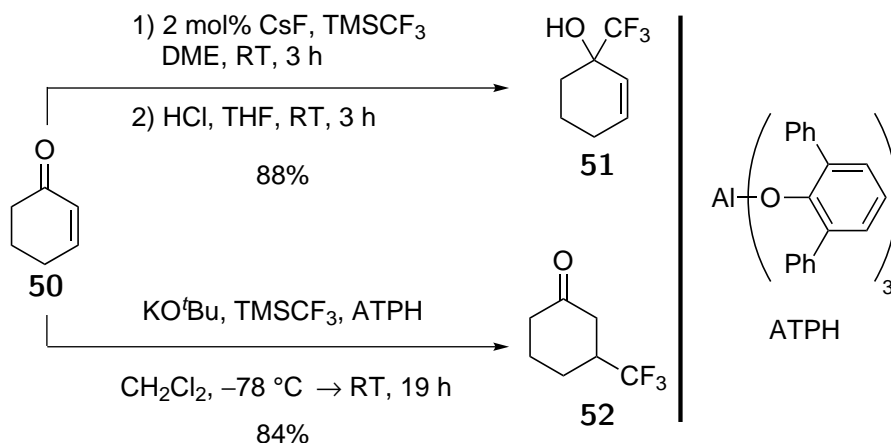
Bei dieser Methode wird Fluoroform mit KHMDS deprotoniert und mit nicht enolisierbaren Ketonen **48** oder Aldehyde zu den entsprechenden trifluormethylierten Alkoholen **49** in moderaten bis guten Ausbeuten umgesetzt (Schema 1.4.1 oben). Setzt man unter diesen Bedingungen TMSCl um, so gelangt man in 80% Ausbeute zum Ruppert-Prakash-Reagenz (**45**, Schema 1.4.1 Mitte) und setzt man Borsäureester ein, so gelangt man zu Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat. Auf Grund von Problemen bei der Aufarbeitung wird dieses zu Kalium(trifluormethyl)trifluorborat weiter umgesetzt (Schema 1.4.1 unten). Entscheidend bei dieser Methode ist der Einsatz einer Kaliumbase.^[107]

Die Arbeitsgruppe um Grushin setzte Fluoroform in Gegenwart einer Kupferquelle zu Trifluormethyl-Kupferkomplexen um, welche dann mit Aryliodiden zu Aryltrifluormethylverbindungen **9** reagieren.^[108,109]

Das mit Abstand häufigst verwendete Trifluormethylierungsmittel ist das Ruppert-Prakash-Reagenz (**45**), dieses wurde 1984 von Ruppert entwickelt und von Prakash in der organischen Synthese etabliert.^[110] In Schema 1.4.2 oben ist eine 1,2-Addition des Ruppert-Prakash-Reagenzes (**45**) an Cyclohex-2-enon (**50**) zu sehen.^[111] Dabei wird mit dem Cäsiumfluorid das Ruppert-Prakash-Reagenz (**45**) aktiviert, wobei es zur Bildung einer pentakoordinierten

1 Einleitung

Siliziumverbindung kommt, welche dann die Trifluormethylgruppe in einer 1,2-Addition auf das Cyclohex-2-enon (**50**) überträgt. Das dabei entstehende Alkoholat übernimmt dann die Aktivierung des Ruppert-Prakash-Reagenzes (**45**).



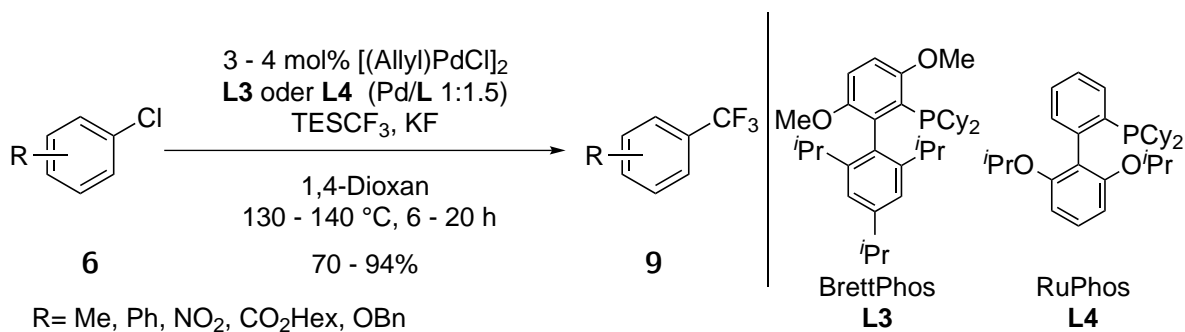
Schema 1.4.2: Oben: 1,2-Addition von TMSF₃ (**45**) an Cyclohex-2-enon (**50**) mit anschließender saurer Hydrolyse.^[111] Unten: Regioselektive 1,4-Addition von TMSF₃ (**45**) an Cyclohex-2-enon (**50**) in Gegenwart von Aluminiumtris(2,6-diphenylphenoxid) (ATPH).^[112]

2003 veröffentlichte Sevenard et al. eine regioselektive Methode, bei der das 1,4-Addukt gebildet wird (Schema 1.4.2 unten).^[112] Dabei wird der Carbonylkohlenstoff von Cyclohex-2-enon (**50**) mit der sterisch anspruchsvollen Lewis-Säure Aluminiumtris(2,6-diphenylphenoxid) (ATPH) abgeschirmt.

Neben der gängigen Aktivierung von TMSF₃ (**45**) durch Fluoridquellen wie TMAF, TBAF und den Metallfluoriden (Schema 1.4.2 oben) gibt es noch z.B. Alkoxide, *N*-Oxide, Carbonate, Acetate, Phosphine, NHCs und Lewis-Säuren (Schema 3.2.7).^[111,113–121]

Auch auf dem Gebiet der aromatischen Trifluormethylierung wurden Fortschritte erzielt. 2009 berichtete die Arbeitsgruppe um Vicic die erste Kreuzkupplung eines Kupfertrifluormethylkomplexes mit Aryliodiden.^[122,123] Bei dieser Methode, als auch der von Grushin (s. o.), werden äquimolare Mengen des Kupfertrifluormethylkomplexes benötigt.

Wieder war es die Arbeitsgruppe um Buchwald, denen als erste eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Arylchloriden **6** mit Triethyl(trifluormethyl)silan mit guten bis sehr guten Ausbeuten gelang (Schema 1.4.3).

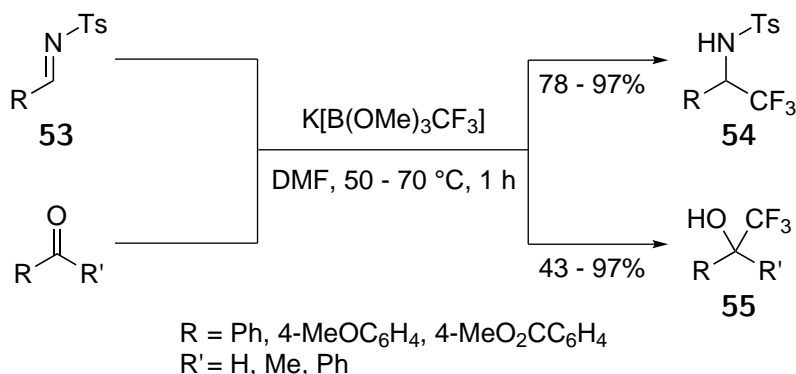


Schema 1.4.3: Palladium-katalysierte Trifluormethylierung von Arylchloriden **6**.^[124]

Bei dieser Methode wurde Triethyl(trifluormethyl)silan auf Grund seines höheren Siedepunktes statt TMSCF_3 (**45**) verwendet. Der verwendete Phosphinligand hängt wiederum vom Substrat ab; BrettPhos (**L3**) bildet mit Palladium den reaktiveren Komplex, toleriert im Gegensatz zu RuPhos (**L4**) aber keine Substituenten in *ortho*-Position zum Chlor-Substituenten. Wie auch schon bei der Darstellung der Arylfluoride **7** (Schema 1.2.2) ist auch hier der sterisch anspruchsvolle Phosphinligand **L3/L4** entscheidend für die reduktive Eliminierung des $\text{LPd}(\text{Ar})\text{CF}_3$ -Komplexes.

Eine Alternative zu dem Ruppert-Prakash-Reagenz (**45**) sind Kalium(trifluormethyl)trifluoroborat und Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat. Sie sind beide leichter zu handhaben als TMSCF_3 (**45**), da es sich bei den Boraten um kristalline Feststoffe handelt.^[125]

Die Arbeitsgruppe um Dilman konnte mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme aromatische *N*-Tosylaldimine **53** und Aldehyde/Ketone in die entsprechende trifluormethylierten *N*-Tosylamine **54** und Alkohole **55** überführen (Schema 1.4.4).^[126]

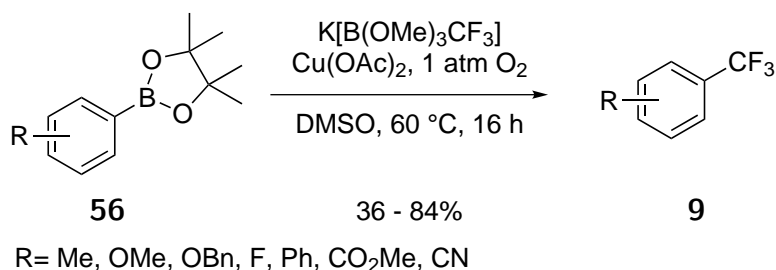


Schema 1.4.4: Nukleophile Trifluormethylierungen von *N*-Tosylaldiminen **53** und Aldehyden/Ketonen mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat.^[126]

1 Einleitung

Die Ausbeuten, die bei dieser Methode erzielt wurden, sind mit 78 - 84% gut bis sehr gut. Einzig das enolisierbare Acetophenon lieferte nur 43% Ausbeute, was an der Basizität des Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborats liegt. In diesem Fall überträgt das Borat nicht nur eine Trifluormethylgruppe, sondern fungiert noch als eine Base für die Aldolreaktion des Acetophenons zum 3-Hydroxy-1,3-diphenylbutan-1-ons.

Eine weitere Anwendung für das Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat zeigte die Arbeitsgruppe um Gooßen mit einer neuen Darstellung von trifluormethylierten Aromaten **9** (Schema 1.4.5). Bei dieser Methode werden Arylboronsäureester **56** in Gegenwart von Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat und Kupferacetat in einer Sauerstoffatmosphäre in 36 - 98% zu den trifluormethylierten Aromaten **9** umgesetzt.



Schema 1.4.5: Darstellung von trifluormethylierten Aromaten **9** aus Arylboronsäureestern **56**.^[127]

Die Arbeitsgruppe um Qing konnte unter ähnlichen Bedingungen Phenylboronsäuren **66** mit dem Ruppert-Prakash-Reagenz (**45**) in die entsprechenden trifluormethylierten Aromaten **9** überführen.^[128] Diese postulierten einen Mechanismus, welcher über eine Kupfertrifluormethylspezies verläuft. Diese reagiert unter den oxidativen Bedingungen mit der Arylboronsäure **66** zu einem $\text{LCu}(\text{CF}_3)\text{Ar}$ -Komplex, welcher dann unter reduktiver Eliminierung das Produkt **9** freisetzt. Die Bildung des $\text{LCu}(\text{CF}_3)\text{Ar}$ -Komplex, genauso wie die Oxidationszahl des Kupfers (II oder III) in dem Komplex, ist hierbei unklar.

1.5 Radikalische/Elektrophile Trifluormethylierung

Wie auch bei den radikalischen/elektrophilen Fluorierungen ist auch bei der Trifluormethylierung eine Trennung in diese Kategorien schwierig. Das Trifluormethylradikal ist im Gegensatz zum planaren Methylradikal pyramidalisiert. Dies ist dadurch zu erklären, dass die freien Elektronenpaare der Fluorsubstituenten mit dem einfach besetzten Molekülorbital des Kohlenstoffradikals wechselwirken. Um diese Wechselwirkungen zu minimieren ist das

1 Einleitung

Trifluormethylradikal pyramidal, damit das einfach besetzten Molekülorbital und die freien Elektronenpaare der Fluorsubstituenten nicht in Konjugation zueinander stehen.^[129–131] Im Trifluormethylradikal überwiegt zwar die Abstoßung zwischen dem einzelnen Elektron am Radikalzentrum und den freien Elektronenpaaren am Fluor, diese können aber auch als schwache π -Donoren wirken und das Radikal stabilisieren. Nichts desto trotz ist das Trifluormethylradikal gegenüber dem Methylradikal instabiler und reaktiver.^[132] Über das Trifluormethylkation ist bis jetzt nichts bekannt.

In der nachfolgenden Abbildung 1.5.1 sind einige ausgewählte radikalische/elektrophile Trifluormethylierungsreagenzien abgebildet. Diese und weitere Reagenzien werden auch in den Übersichtsartikeln von Dolbier, Studer, Shibata und Cahard besprochen.^[130,131,133]

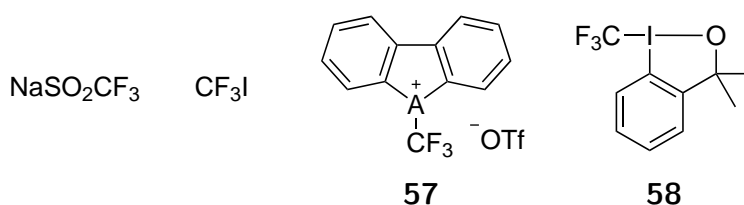
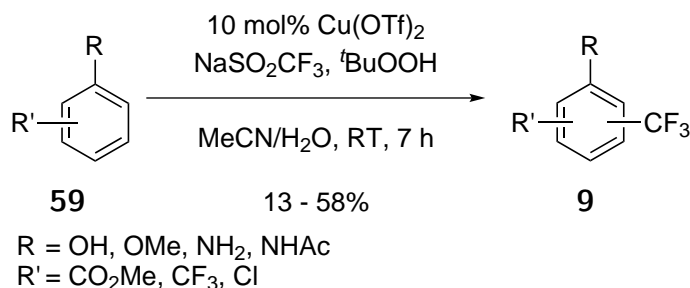


Abbildung 1.5.1: Ausgewählte radikalische/elektrophile Trifluormethylierungsmittel: Natriumtrifluormethylsulfinat (Langlois Reagenz), Trifluoriodmethan, die Umemoto-Reagenzien **57** (A = O, S, Se, Te) und das Togni-Reagenz **58**.

Eines der ersten radikalischen Trifluormethylierungsmittel war das von Langlois eingeführte Natriumtrifluormethylsulfinat. Das Trifluormethylsulfinat wird in Gegenwart eines Oxidationsmittels zum Trifluormethylsulfinylradikal oxidiert und fragmentiert anschließend zum Trifluormethylradikal und zu SO_2 . Diese Trifluormethylradikale können nun mit z.B. Aromaten **59** reagieren. Das dabei entstehende Areniumradikal oxidiert das ehemalige Oxidationsmittel wieder und bildet einen Wheland-Komplex, der unter Abspaltung eines Protons zum trifluormethylierten Aromaten **9** reagiert (Schema 1.5.1).^[134]

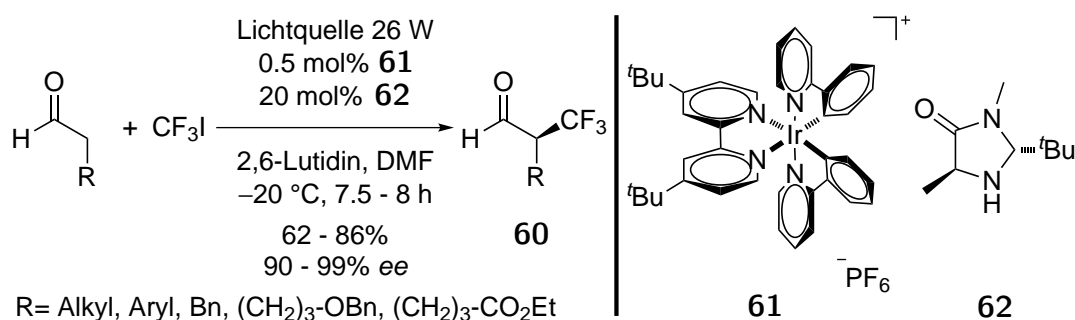


Schema 1.5.1: Radikalische Trifluormethylierung von Aromaten **59**.^[134]

1 Einleitung

Die Nachteile dieser Reaktion sind die geringe Regioselektivität in Verbindung mit moderaten Ausbeuten. Die Arbeitsgruppe um Baran konnte diese Methode auch auf elektronenarme Heteroaromaten anwenden.^[135]

Ein weiteres radikalisches Trifluormethylierungsmittel ist Trifluoriodmethan. Dieses setzte die Arbeitsgruppe um MacMillan ein, um enolisierbare Aldehyde enantioselektiv in α -trifluormethylierte Aldehyde **60** zu überführen (Schema 1.5.2).^[136] Bei dieser Methode reagiert der Aldehyd mit dem Organokatalysator **62** zum entsprechenden Enamin und der Iridium-Photoredox-Cokatalysators **61** überträgt in Gegenwart einer haushaltsüblichen Kompaktleuchtstofflampe ein Elektronen in das σ^* -Orbital der C-I-Bindung des Trifluoriodmethans, welches dann in das Trifluormethylradikal und Iodid fragmentiert. Das Trifluormethylradikal greift das Enamin an. Dieses neugebildete Radikal überträgt ein Elektron zurück auf den Iridium-Cokatalysator. Anschließend kommt es zur Hydrolyse und das Produkt **60** und der Organokatalysator **62** werden freigesetzt.



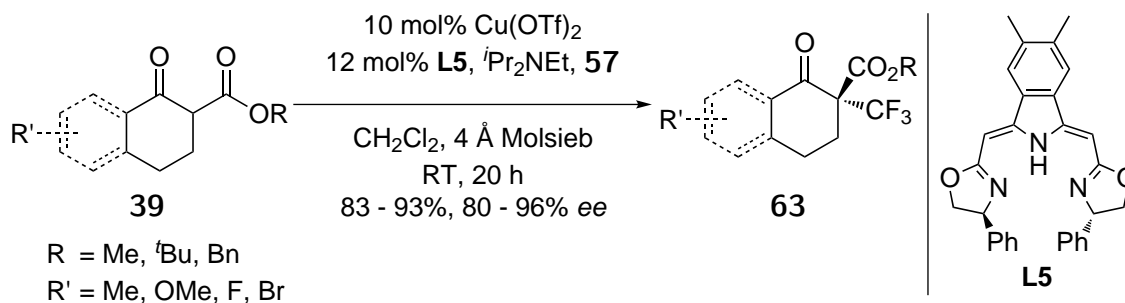
Schema 1.5.2: Asymmetrische radikalische Trifluormethylierung zur Darstellung des Produkts **60**.^[136]

Weit verbreitete elektrophile Fluorierungsmittel sind die Umemoto-Reagenzien **57** (A = O, S, Se, Te). Diese wurden in den 1990er entwickelt, nachdem Yagapolskii 1984 das erste S-CF₃ Reagenz entwickelt hatte.^[137-140] Die Umemoto-Reagenzien **57** unterscheiden sich von den von Yagapolskii und später auch von Shreeve entwickelten S-CF₃ Reagenzien dadurch, dass die beiden Aromaten miteinander verbrückt sind. Das Umemoto-Reagenz **57**, bei dem die Trifluormethylgruppe am Sauerstoff hängt, ist wahrscheinlich das reaktivste elektrophile Fluorierungsreagenz, das bis jetzt entwickelt wurde und zersetzt sich bereits bei -60 °C.^[141,142]

Die Arbeitsgruppe um Gade setzte das S-CF₃ Umemoto-Reagenz **57** ein, um β -Ketoester **63** in α -Position enantioselektiv zu trifluormethylieren (83 - 93%, 80 - 96% ee).^[143] Diese Methode ähnelt sehr der asymmetrischen Fluorierung von Shibata et al. aus Schema 1.3.4.^[84]

1 Einleitung

Auch hier wird mit dem Liganden **L5** und Kupfer(II)triflat eine chirale Lewis-Säure gebildet, welche an die beiden Carbonylfunktionen koordiniert und die Ketofunktion von **39** enolisiert. Diese Enol kann jetzt auf Grund der räumlichen Abschirmung durch die chirale Lewis-Säure nur aus einem Halbraum heraus trifluormethyliert werden.



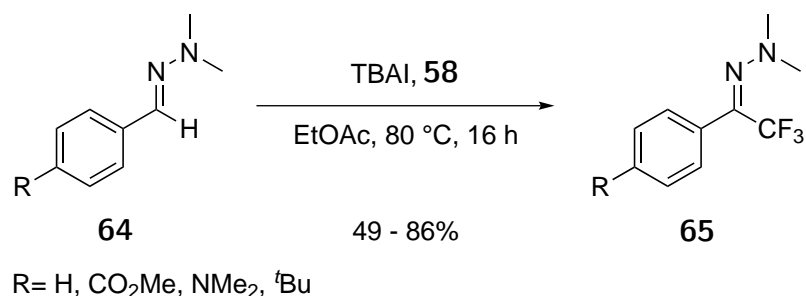
Schema 1.5.3: Asymmetrische Trifluormethylierungen mit dem S-CF₃ Umemoto-Reagenz **57**.^[143]

2006 berichteten Togni et al. die Synthese des kristallinen, luftstabilen, hypervalenten Iod-Reagenzes **58**, welches sich bei Raumtemperatur langsam zersetzt.^[144]

Die Arbeitsgruppe um MacMillan modifizierte nun ihre Methode aus Schema 1.5.2, indem sie das Trifluoriodmethan durch das Togni-Reagenz (**58**) und den Iridium-Cokatalysators **61** durch die Lewis-Säure CuCl austauschten.^[145] Bei dieser Methode wurden vergleichbar gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse erhalten. Mechanistisch gesehen koordiniert die Lewis-Säure an den Sauerstoff des Togni-Reagenzes (**58**). Dadurch kommt es zum Bruch der O-I-Bindung und ein Iodoniumion entsteht. Dieses wird von der Doppelbindung des Enamins nukleophil angegriffen. Anschließend kommt es durch reduktiven Eliminierung und Hydrolyse zum Produkt **60**.

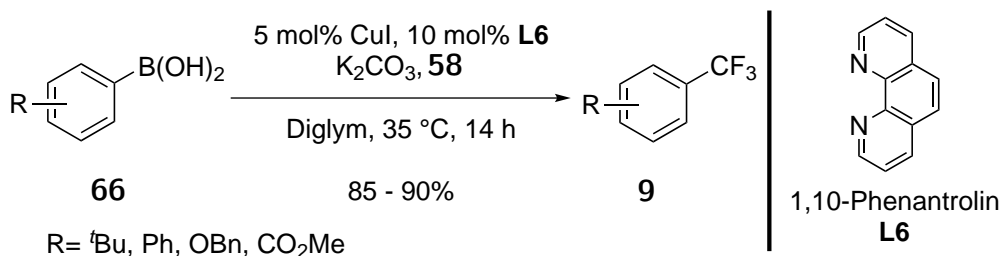
Studer und seine Arbeitsgruppe beschrieben die Darstellung von trifluormethylierten Aryl-*N,N*-dimethylhydrazonen **65** mit dem Togni-Reagenz (**58**) aus dem *N,N*-Dimethylhydrazonen **64** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten (Schema 1.5.4).^[146] Das Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) dient bei dieser Reaktion als Initiator, das Iodid überträgt ein Elektron auf das Togni-Reagenz (**58**) und dieses fragmentiert zum Trifluormethylradikal und zum *ortho*-Iodbenzoat.^[147,148] Das Trifluormethylradikal greift den Hydrazonkohlenstoff an, das daraus entstehende Radikal wird von dem *ortho*-Iodbenzoat deprotoniert und dieses Radikalanion überträgt ein Elektron auf das Togni Reagenz **58** und Produkt **65** wird gebildet.

1 Einleitung



Schema 1.5.4: Darstellung von trifluormethylierten Aryl-*N,N*-dimethylhydrazonen **65** mit dem Togni-Reagenz (**58**).^[146]

Die Arbeitsgruppe um Chen setzte das Togni-Reagenz (**58**) ein, um Phenylboronsäuren **66** in einer Kupfer-katalysierten Reaktion in sehr guten Ausbeuten zu trifluormethylierten Aromaten **9** umzusetzen (Schema 1.5.5). Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht aufgeklärt, die Autoren postulieren die Bildung eines **L6CuAr** Komplexes, der mit dem Togni-Reagenz (**58**) zum Produkt **9** reagiert. Bei weiterem Interesse sei hier auf den Übersichtsartikel von Togni verwiesen.^[149]

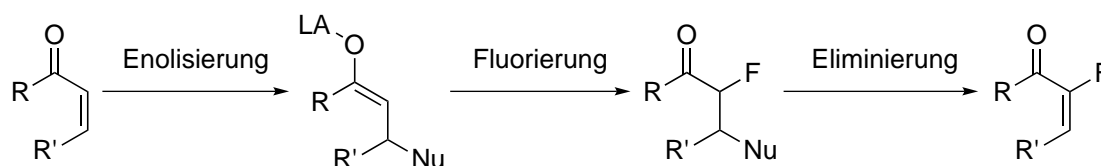


Schema 1.5.5: Kupfer-katalysierte Trifluormethylierung von Phenylboronsäuren **66**.^[150]

In den letzten Jahrzehnten sind große Fortschritte auf dem Gebiet der Fluorierung und Trifluormethylierung gemacht worden. So wurden viele neue Fluorierungs- und Trifluormethylierungsmittel entwickelt, um fluorierte und trifluormethylierte Strukturelemente aufzubauen, aber noch nicht alle Struktur motive können einfach aufgebaut werden. Dies führt zur Aufgabenstellung.

2 Aufgabenstellung

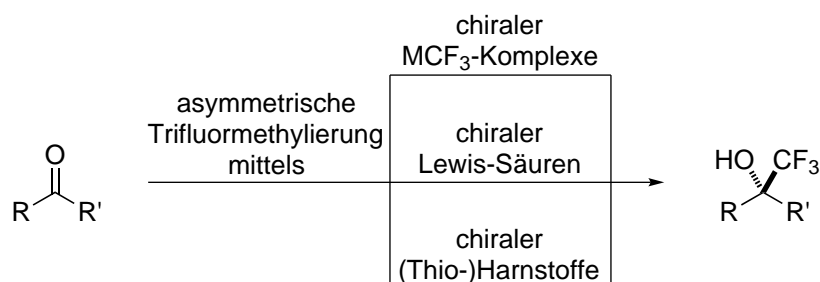
Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit sollte ein neuer und einfacher Zugang zur Darstellung von 2-Fluorenonen untersucht werden (Schema 2.0.1). Hierbei handelt es sich um eine interessante Klasse von Verbindungen, die bereits als Edukt für die Synthese von Peptidmimetika eingesetzt worden sind. Als Grundlage dienten die Arbeiten von Kim et al., die Enone *in situ* mit einem Nukleophil und einem Silyltriflat zu den Silylenolethern umsetzten (Schema 3.1.14). Diese Silylenolether könnten mit einem elektrophilen Fluorierungsmittel umgesetzt werden und nach der Eliminierung des Nukleophils zu den 2-Fluorenonen reagieren. Dazu sollte zur Darstellung der Silylenolether neben Silyltriflaten noch weitere Lewis-Säuren und Nukleophile getestet, die Fluorierung mit unterschiedlichen elektrophilen Fluorierungsmitteln durchgeführt und die anschließende Eliminierung mit unterschiedlichen Basen untersucht werden. Des Weiteren sollte eine Analytik etabliert werden, mit der es möglich ist den Reaktionsverlauf zu beobachten. Die zuvor optimierte Synthese der 2-Fluorenone sollte hinsichtlich der Substratbreite untersucht werden.



Schema 2.0.1: Schematische Darstellung der Aufgabenstellung zum Themengebiet der 2-Fluorenone.

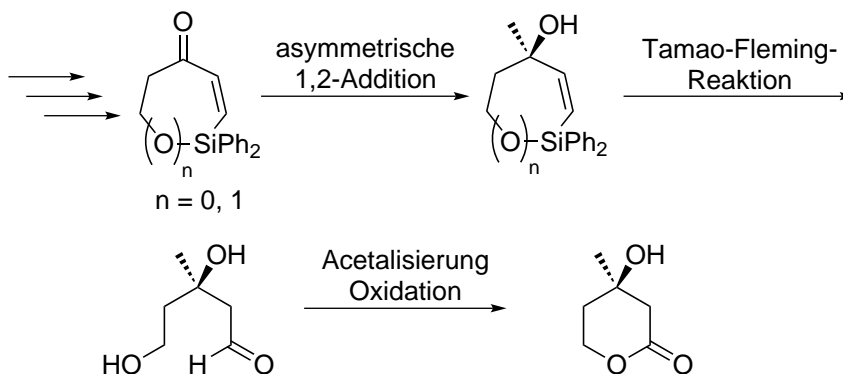
2 Aufgabenstellung

Im zweiten Teil der Arbeit sollte eine neue Synthesemethode zur asymmetrischen Trifluormethylierung untersucht werden, da bis jetzt nicht viele Methoden bekannt sind. Als Grundlage dienten die Arbeiten von Shibata et al., diese berichteten die Lewis-Säure katalysierte racemische 1,2-Addition von einer Trifluormethylgruppe an einen Carbonylkohlenstoff. Für die asymmetrische Trifluormethylierung sollte der Einsatz verschiedener chiraler Lewis-Säuren und (Thio-)Harnstoffe untersucht, sowie chirale Übergangsmetall-Trifluormethyl-Komplexe synthetisiert und als mögliche chirale Trifluormethylierungsmittel getestet werden (Schema 2.0.2).



Schema 2.0.2: Schematische Darstellung der Aufgabenstellung der asymmetrischen Trifluormethylierung.

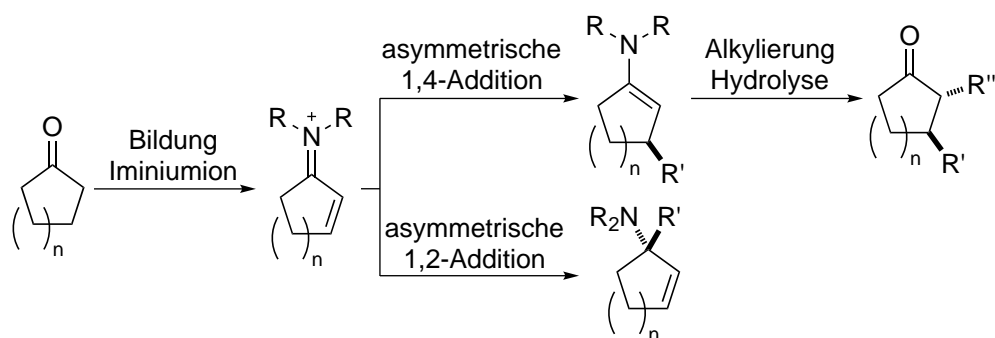
Im dritten Teil dieser Arbeit sollte die in der Arbeitsgruppe etablierte Methode der asymmetrischen Rhodium-Binap-katalysierten 1,2-Addition von Trimethylaluminium an Enone verwendet werden, um eine Syntheseroute zur Darstellung der (*R*)-Mevalonsäure bzw. des (*R*)-Mevalonolactons zu untersuchen (Schema 2.0.3). Dazu sollte ein 4-Silacyclohexenon bzw. 5-Oxo-4-Silacycloheptonon dargestellt werden, welches als Edukt für die 1,2-Addition angedacht war. Danach sollte der Silacyclus in einer Tamao-Fleming-Reaktion zum (*R*)-Mevalonolactol umgesetzt und anschließend zum(*R*)- Mevalonolacton oxidiert werden.



Schema 2.0.3: Schematische Darstellung der Aufgabenstellung zur Synthese der (*R*)-Mevalonsäure.

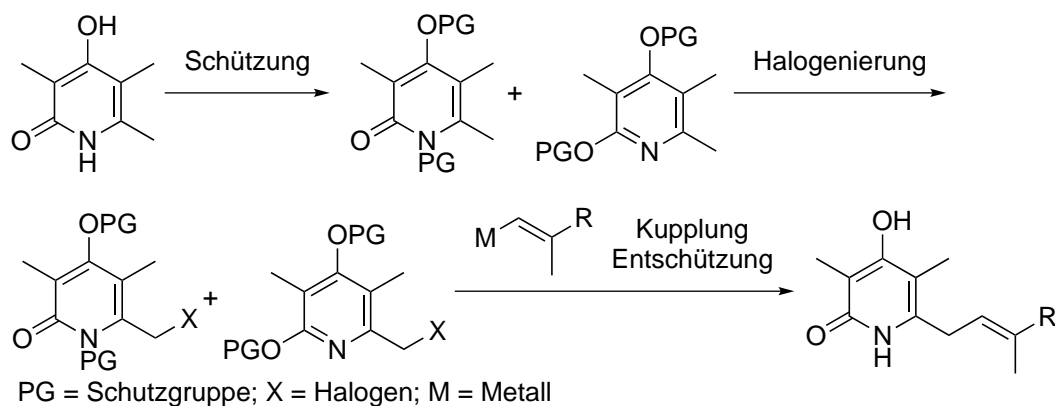
2 Aufgabenstellung

Im vierten Teil der vorliegenden Arbeit sollten die in der Arbeitsgruppe etablierten Methoden der asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,2-Addition sowie der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition an α,β -ungesättigte *N*-Tosylimine auf die Substanzklasse der α,β -ungesättigten Iminiumionen übertragen werden (Schema 2.0.4). Als Grundlage diente die Arbeit von Reetz et al., die bereits die Synthese eines α,β -ungesättigten Iminiums beschrieben. Die Substratbreite dieser Methode sollte in dieser Arbeit erweitert und die anschließende Addition an die α,β -ungesättigten Iminiumionen untersucht werden.



Schema 2.0.4: Schematische Darstellung der Aufgabenstellung zum Themengebiet der Iminiumionen.

Im letzten Teil wurde die in der eigenen Diplomarbeit begonnene Untersuchung zur Darstellung der Iromycin/Piericidin-Hybride hinsichtlich der neuen Synthese des Ringfragments fortgeführt. Des Weiteren sollte die Kupplung des Ringfragments mit der Seitenkette untersucht werden (Schema 2.0.5). Danach sollte eine Reihe von Iromycin/Piericidin-Hybriden synthetisiert und anschließend in der Arbeitsgruppe Grund in SAR-Experimenten untersucht werden.

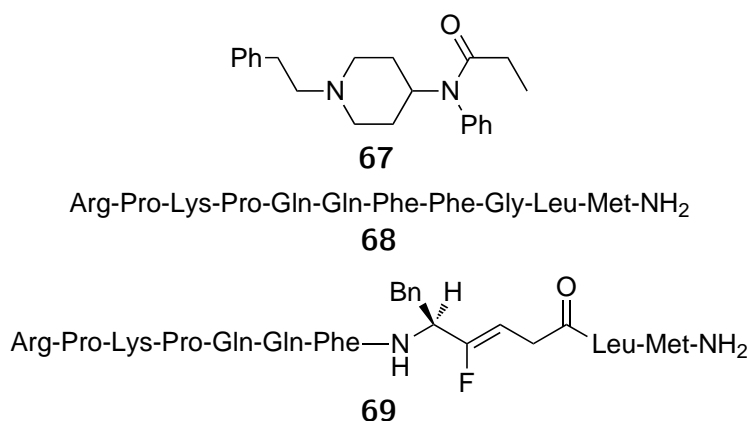


Schema 2.0.5: Schematische Darstellung der Aufgabenstellung zur Darstellung der Iromycin/Piericidin-Hybride.

3 Hauptteil

3.1 Darstellung von 2-Fluorenonen

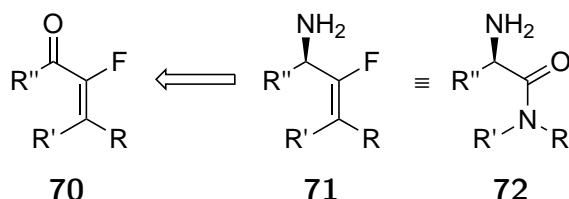
Peptidmimetika sind, wie der Name schon sagt, chemische Substanzen, die auf Grund ihrer Struktur in der Lage sind, Peptide zu imitieren. Meist handelt es sich dabei um niedermolekulare Verbindungen, die den gleichen Wirkmechanismus besitzen wie ein Peptid, aber eine erhöhte metabolische Stabilität aufweisen, da diese nicht von Peptidasen gespalten werden können. Deshalb finden solche Substanzen heute auch eine Anwendung als Arzneistoffe. Eins der bekanntesten Peptidmimetika ist wahrscheinlich das Schmerzmittel Fentanyl (**67**, Schema 3.1.1 oben), welches die körpereigenen Endorphine imitiert.



Schema 3.1.1: Fentanyl (oben), Substanz P (Mitte) und ein Peptidmimetikum von Substanz P (unten).

Ein anderes Peptid ist die Substanz P (**68**, Schema 3.1.1 Mitte). Dieses besteht aus 11 Aminosäuren und ist im Körper von Säugetieren ein Neurotransmitter, der für die Schmerzübertragung verantwortlich ist.^[151–155] Dies machte Substanz P (**68**) zu einem interessanten Forschungsgebiet und in den 1980er Jahren wurden davon erste Peptidmimetika hergestellt.^[156] Wenige Jahre später veröffentlichten Abraham et al. und Allmendinger et al. mehrere Artikel, in denen sie zeigten, dass Fluorallylamine **71** auf Grund ihrer sterischen und elektronischen Eigenschaften der Peptidbindung **72** sehr ähnlich sind (Schema 3.1.2) und Allmendinger et al. konnten zeigen, dass Substanz P-Mimetika wie **69** (Schema 3.1.1 unten), die eine Fluorallylamineinheit enthalten, ähnlich gut an den Rezeptor binden wie Substanz P (**68**) selbst.^[157–159]

3 Hauptteil

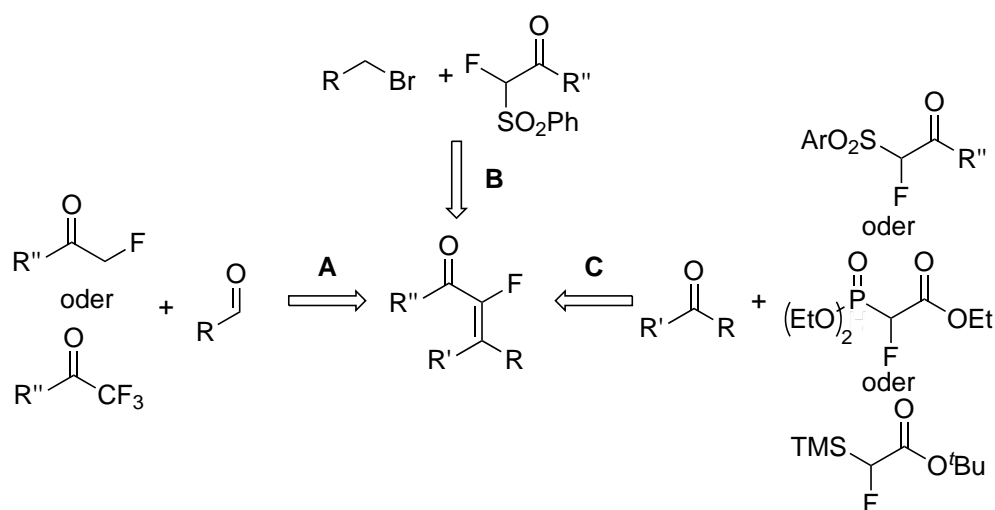


Schema 3.1.2: Fluorallylamine **71** als Peptidmimetika und deren Retrosynthese über 2-Fluorenone **70**.

In den darauffolgenden Jahren beschäftigten sich immer mehr Arbeitsgruppen mit der Synthese von Fluorallylaminen **71** aus 2-Fluorenenen **70** und der Peptidmimetika mit einer Fluorallylamineinheit.^[160–163]

3.1.1 Stand der Synthese zur Darstellung von 2-Fluorenenen

Seit den Arbeiten von Allmendinger et al. wurden weitere Methoden entwickelt, um 2-Fluorenone **70** zu synthetisieren.



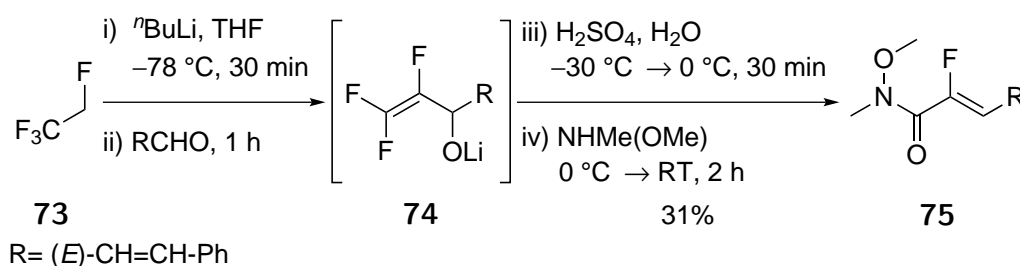
Schema 3.1.3: Schematische Übersicht zur Synthese von 2-Fluorenenen.

Eine einfache Methode zur Darstellung von 2-Fluorenenen **70** ist eine Aldol-Reaktionen von Aldehyden und α -Fluorketonen oder Trifluormethylketonen, welche mit Magnesium defluoriert werden (Schema 3.1.3 Weg A).^[164–166] Des Weiteren können α -Fluor- α -sulfonylarylketo mit Cs_2CO_3 deprotoniert werden und mit Benzylhalogeniden in einer $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion mit anschließender Eliminierung des Sulfonylarylframents in 2-Fluorenone **70** überführt werden (Schema 3.1.3 Weg B).^[167] Ebenfalls können die α -Fluor- α -sulfonylarylketo ne mit Aldehyden in einer Julia-Kocienski-Olefinierung eingesetzt werden, um **70** zu

3 Hauptteil

erhalten.^[168] Aldehyde können auch mit α -Fluor- α -trimethylsilylestern in einer Peterson-Olefinierung oder Ketone mit α -Fluorphosphonaten in einer HWE-Reaktion in die entsprechenden 2-Fluorenone **70** überführt werden (Schema 3.1.3 Weg C).^[160,169,170]

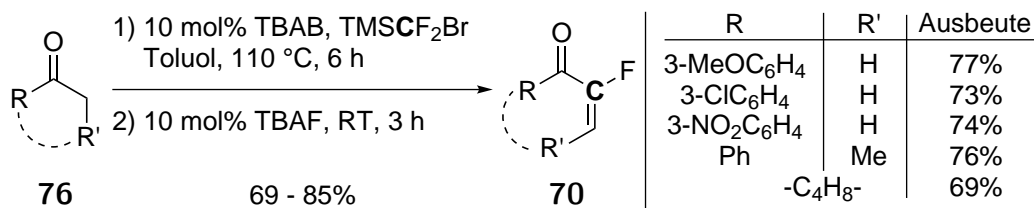
Die Arbeitsgruppe um Percy verwendet 1,1,1,2-Tetrafluorethan (**73**, Schema 3.1.4) als Startmaterial. Dieses wird mit n BuLi deprotoniert und unter Eliminierung von LiF entsteht 1,1,2-Trifluorethen, welches von einem weiteren Äquivalent n BuLi deprotoniert wird und dann an einen Aldehyd addiert.^[171] Dieses Addukt wird anschließend protoniert, dadurch wird die Hydroxygruppe als Wasser abgespalten und ein Allylkation entsteht. Da die positive Ladung durch die induktiven Effekte der Fluoratome besser am Difluorkohlenstoff lokalisiert ist, wird dieser Kohlenstoff von Wasser angegriffen. Nach der Abspaltung von einem Proton und HF entsteht ein α,β -ungesättigtes α -Fluorsäurefluorid. Dieses wird mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin in ein Weinrebamid **75** überführt, welches dann mit Grignard Reagenzien zum 2-Fluorenon **70** reagieren kann. Die Nachteile dieser Methode sind die geringen Ausbeuten und die geringe Substratbreite, die bis jetzt auf Benzaldehyd (**134**) und Zimtaldehyd beschränkt ist.



Schema 3.1.4: Darstellung des α,β -ungesättigten α -fluorierten Weinrebamids **75**.^[171]

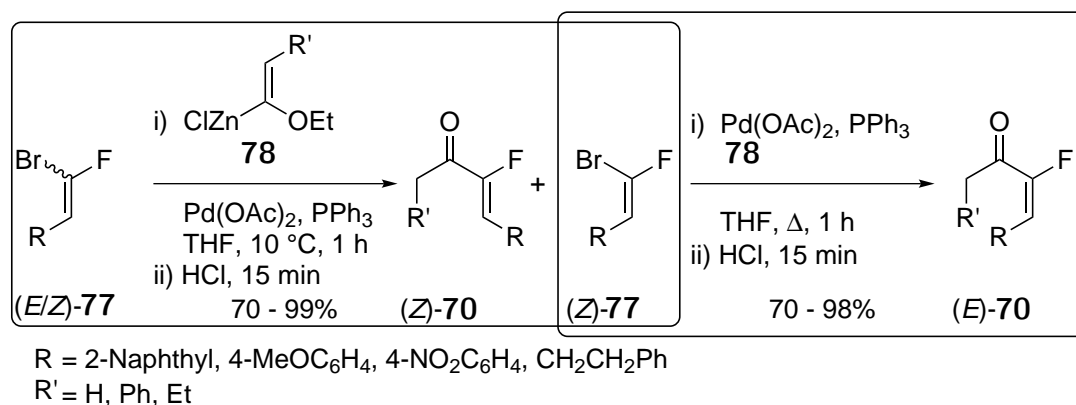
Eine weitere Methode ist die Addition von Fluorhalogencarbenen an die Doppelbindung von Enolethern mit anschließender Spaltung des Enolethers und zeitgleicher Eliminierung eines Halogenids.^[158,159,172,173] Die Arbeitsgruppen um Zhu, Liu und Wang veröffentlichten eine Variante, indem sie TMSCF₂Br einsetzen, welches sowohl als Silylierungsreagenz für die Bildung des TMS-Enolethers als auch als Quelle für das Difluorcarben dient (Schema 3.1.5).

3 Hauptteil



Schema 3.1.5: Darstellung von **70** aus den Arbeitsgruppen um Zhu, Liu und Wang.^[172]

Die Arbeitsgruppe um Pannecouke setzten geminale Bromfluorolefine **77** in einer Negishi-Kupplung mit einem Alkoxyvinylzink-Reagenz **78** ein (Schema 3.1.6).^[161,162] Der Vorteil dieser Methode ist, dass bei tiefen Temperaturen nur (*E*)-**77** in der kinetisch kontrollierten Negishi-Kupplung mit dem Alkoxyvinylzink Reagenz **78** reagiert und (*Z*)-**77** nach Beendigung der Reaktion reisoliert werden kann. Dieses wird dann bei erhöhten Temperaturen in einer Negishi-Kupplung zu (*E*)-**70** umgesetzt. Die Ausbeuten für beide Negishi-Kupplungen sind, sowohl mit elektronenziehenden als auch elektronenschiebenden Resten bei Bromfluorolefinen **77**, gut bis sehr gut.



Schema 3.1.6: Selektive Darstellung von (*E*)-**70** und (*Z*)-**70** über eine Negishi-Kupplung.^[161,162]

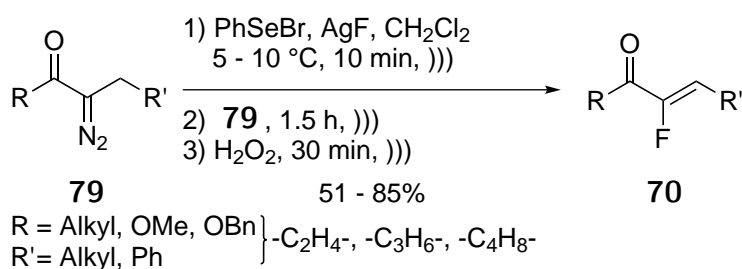
Auch die Stille-Kupplung von geminalen Tributylzinnfluorolefinen mit Säurechloriden zu 2-Fluorenonen **70** ist bekannt.^[174,175]

Alle bis jetzt beschriebenen Methoden zur Darstellung von 2-Fluorenonen **70** hatten eins gemeinsam: Es wurde kein Fluor eingeführt, sondern nur fluorierte Fragmente in ein bestehendes Molekülgerüst integriert. Deshalb sollen in nachfolgenden Reaktionen besprochen werden, in denen ein Fluoratom übertragen wird.

Eine der ersten Methoden stammte aus der Arbeitsgruppe um Tomoda.^[176] Hierbei wurde *in situ* aus Phenylselenbromid und Silberfluorid Phenylselenfluorid und Silberbromid gebildet. Das α -Diazoketon **79** spaltet in Gegenwart des Silbersalzes Stickstoff ab und bildet ein

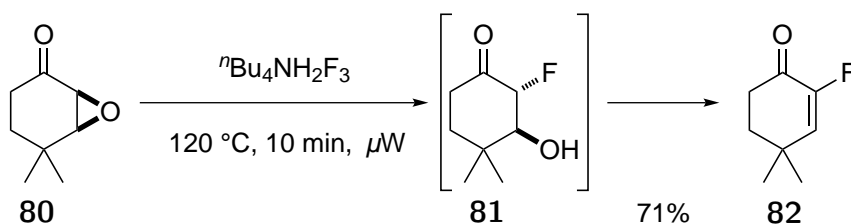
3 Hauptteil

Carben, welches in die Fluor-Selen-Bindung des Phenylselenfluorids inseriert. Im letzten Schritt der Methode wird das Selenatom mit Wasserstoffperoxid zum Selenoxid oxidiert, es kommt zur Selenoxidpyrolyse und das 2-Fluorenon **70** wird gebildet. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von Silberfluorid muss die gesamte Reaktion im Ultraschallbad durchgeführt werden, da sonst der Umsatz zum Phenylselenfluorid nicht vollständig ist und das Carben dann auch in die Brom-Selen-Bindung des Phenylselenbromids inserieren kann. Außerdem kann es bei der Erzeugung des Carbens auch zu der ungewollten Wolff-Umlagerung kommen.



Schema 3.1.7: Darstellung von 2-Fluorenonen **70** aus den Diazoverbindungen **79** mit PhSeF.^[176]

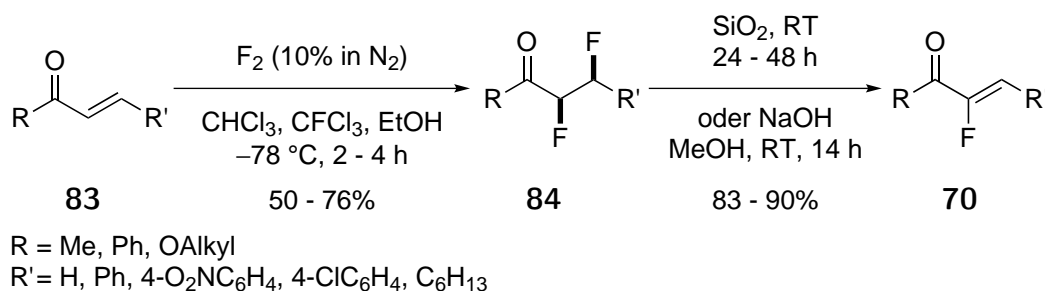
In der Arbeitsgruppe um von Zezschwitz wurde die Öffnung von α,β -Epoxyketonen mit einer Fluoridquelle und anschließender Eliminierung von Wasser zum 2-Fluorenonen **82** in der Mikrowelle untersucht (Schema 3.1.8).^[177] Bei der Fluoridquelle handelte es sich um die ionische Flüssigkeit TBATF (Tetra-*n*-butylammoniumdihydrogentrifluorid), die sowohl Reaktionsmedium als auch die Protonenquelle für die Eliminierung des Wassers ist. Das Problem dieser Methode ist die Substratbreite. Cyclische Epoxyketone **80** können unter den untersuchten Bedingungen leicht aromatisieren und bei acyclische Epoxyketonen kam es nach der Epoxidöffnung durch das Fluorid zur Retroaldolreaktion zu den entsprechenden α -Fluorketonen und Aldehyden. Des Weiteren gibt es in der Literatur nur wenige bekannte Reaktionen von α,β -Epoxyketonen zu 2-Fluorenonen **70** und diese allenfalls mit nur einer sehr kleinen Substratbreite.^[178–180]



Schema 3.1.8: Darstellung von **82** aus dem α,β -Epoxyketon **80**.^[177]

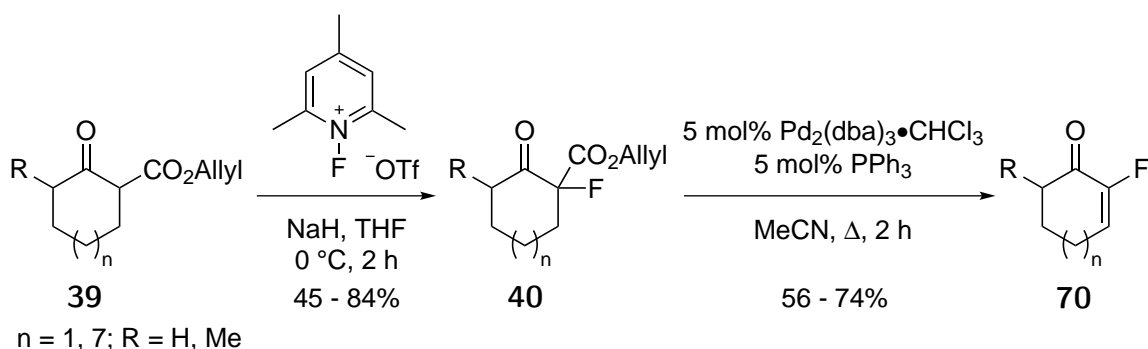
3 Hauptteil

Die Arbeitsgruppe um Rozen setzte α,β -ungesättigte Ketone **83** mit elementarem Fluor zu den α,β -Difluorketonen **84** um, welche dann im nächsten Schritt mit einer Base oder an Silicagel unter Eliminierung von HF zu den 2-Fluorenonen **70** umgesetzt wurden (Schema 3.1.9).^[64,65] Vorteil dieser Methode ist, dass sie sehr atomökonomisch ist, moderate bis gute Ausbeuten sowohl bei acyclischen als auch cyclischen Substraten liefert und auch Reste in β -Position toleriert werden. Dies wurde bereits an den Arbeiten zu den Flavonen gezeigt.^[64] Der Nachteil ist, dass, wie beim Arbeiten mit Fluor üblich, bei hoher Verdünnungen gearbeitet werden muss.



Schema 3.1.9: Darstellung von 2-Fluorenonen **70** aus der Arbeitsgruppe um Rozen.^[65]

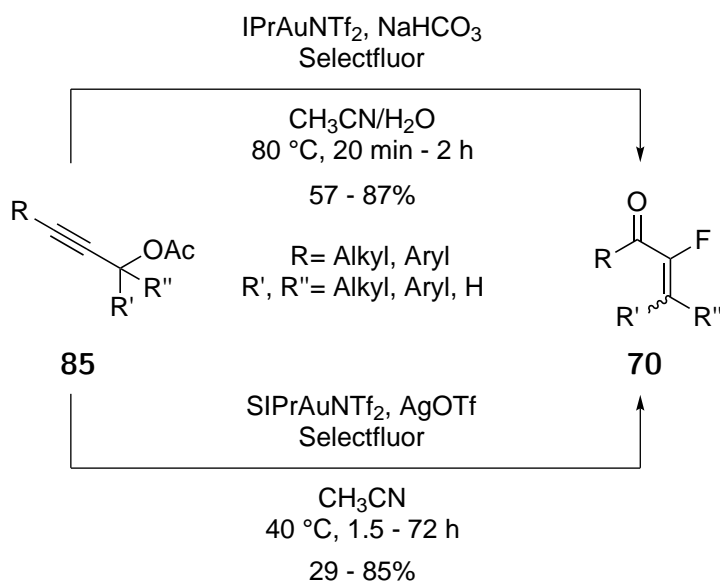
Shimizu et al. deprotonierten β -Ketoallylester **39** mit Natriumhydrid in α -Position und fluorierten dann das daraus entstehende Enolat mit einem *N*-Fluorpyridiniumtriflat (Schema 3.1.10).^[181] Im nächsten Schritt spaltet ein Palladium-(0)-Katalysator den Allylester, das daraus entstehende Carboxylat decarboxyliert und es bildet sich ein π -Allyl- π -enolatpalladium-(II)-Komplex. Durch eine β -Hydrid-Eliminierung wird das Produkt **70** erhalten und der π -Allylhydridopalladium-(II)-Komplex bildet durch eine reduktive Eliminierung den Palladium-(0)-Komplex zurück und Propen entsteht. Die Ausbeuten bei dieser zweistufigen Methode sind moderat bis gut, nur die Substratbreite ist klein.



Schema 3.1.10: Darstellung von 2-Fluorenonen **70** ausgehend von β -Ketoallylestern **39**.^[181]

3 Hauptteil

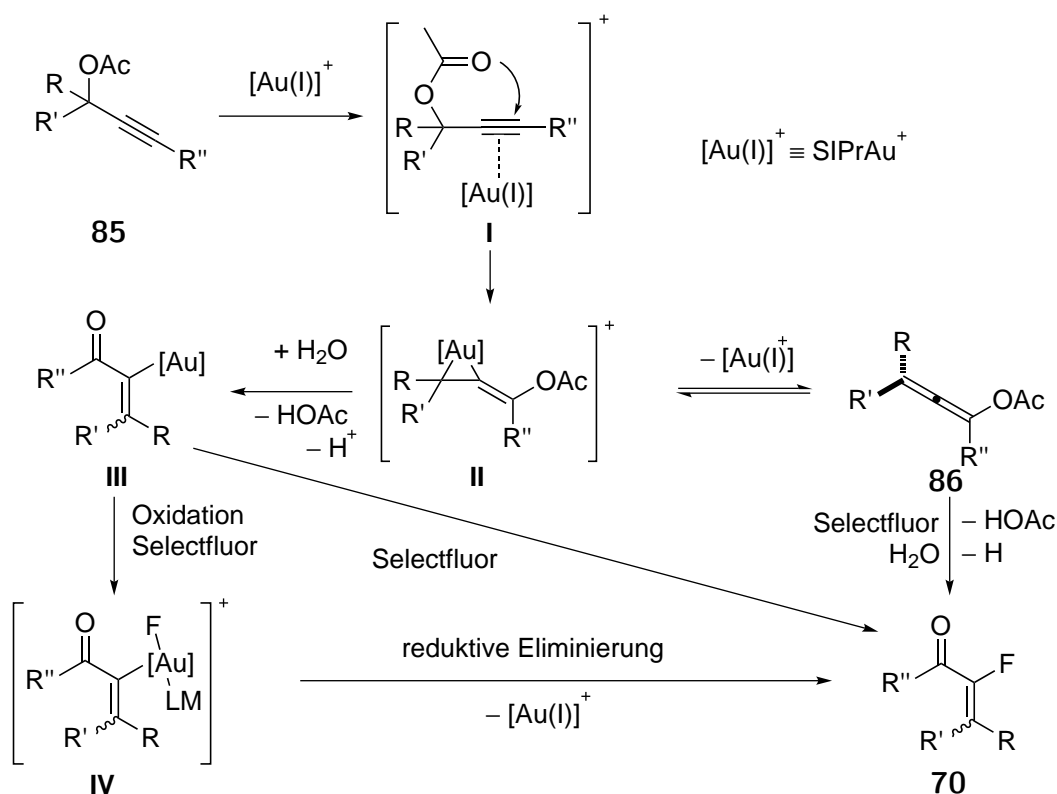
Die Gold-katalysierte diastereoselektive Darstellung von 2-Fluorenonen **70** aus Propargylacetaten **85** wurde fast zeitgleich von den Arbeitsgruppen um Nevado (Schema 3.1.11 oben) und Gouverneur (Schema 3.1.11 unten) publiziert.^[182,183] Die beiden Methoden unterscheiden sich nur wenig voneinander und die 2-Fluorenone **70** können in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden. Die Synthese von cyclischen Produkten ist mit diesen Methoden nicht möglich.



Schema 3.1.11: Gold-katalysierte Darstellung von 2-Fluorenonen **70** aus Propargylacetaten **85**, oben nach der Arbeitsgruppe um Nevado^[182] und unten nach der Arbeitsgruppe um Gouverneur.^[183]

Die Arbeitsgruppe um Gouverneur postuliert mehrere mögliche Mechanismen für diese Goldkatalyse. Als erstes koordiniert der Goldkatalysator an die Dreifachbindung des Propargylalkohols **85** (Schema 3.1.12, **I**) und aktiviert diese so, dass anschließend eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung unter Ausbildung des Goldcyclopropan **II** erfolgt. Durch Wasser kann die Acetatgruppe abgespalten werden und zum 2-Gold-(I)-enon **III** umlagern. Dieses könnte mit Selectfluor **27a** direkt unter Freisetzung des Goldkatalysators zum 2-Fluorenon **70** reagieren. Eine andere Möglichkeit wäre, dass das 2-Gold-(I)-enon **III** mit Selectfluor **27a** zu **IV** oxidiert wird, welches dann durch reduktive Eliminierung zu **70** reagiert. Die dritte Möglichkeit ist, dass das Goldcyclopropan **II** dekomplexiert und sich das Allenylacetat **86** von Selectfluor **27a** zum Produkt **70** fluoriert.

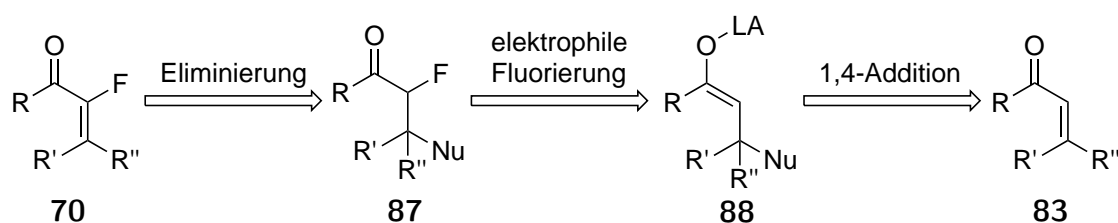
3 Hauptteil



Schema 3.1.12: Aus der Arbeitsgruppe um Gouverneur postulierte mögliche Mechanismen.^[183]

3.1.2 Eigene Arbeiten zur Darstellung von 2-Fluorenonen

Mithilfe der folgenden Methode sollte das 2-Fluorenon **70** in einer Eintopfsynthese aus den entsprechenden Enonen **83** dargestellt werden (Schema 3.1.13).

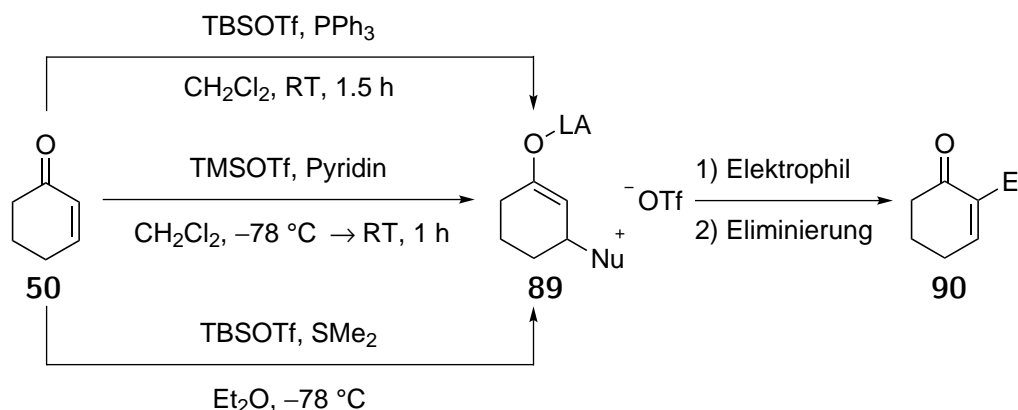


Schema 3.1.13: Retrosynthetische Betrachtung zur Darstellung von 2-Fluorenonen **70**.

Das Enon **50** sollte dafür im ersten Schritt durch eine 1,4-Addition in die Enol-Struktur **89** überführt werden. Diese Reaktion wurde bereits mit vielen Nukleophilen (Nu) und Lewis-Säuren (LA) untersucht.^[184–188] In Schema 3.1.14 ist eine Auswahl an verschiedenen Darstellungsmethoden aus der Arbeitsgruppe um Kim abgebildet.^[189–191] Handelte es sich bei dem Nukleophil um ein Schwefel- oder Stickstoffnukleophil, wurden diese Enolether **89** in einer Aldol-artigen Reaktion mit einem Elektrophil (E) umgesetzt und nach anschließender

3 Hauptteil

Eliminierung des Nukleophils wurden die Baylis-Hillman-artigen Produkten **90** erhalten. Beim Einsatz von Phosphornukleophilen wurde meist Phosphorylidchemie (Wittig, HWE) mit den Intermediaten **89** betrieben.



Schema 3.1.14: Verschiedene Darstellungsmethoden von **89** und deren Folgechemie.^[189–191]

Die anschließende elektrophile Fluorierung von Enolethern ist ebenfalls bekannt (Schlüsselschritt in Schema 1.3.4).^[76,77,84] Die Eliminierung zum 2-Fluorenon **70** sollte wieder analog zu den oben erwähnten Darstellung der Baylis-Hillman artigen Produkten **90** durchgeführt werden.

Für die Testreaktion (Tabelle 3.1.1) wurde Cyclohex-2-enon (**50**) als Testsubstrat gewählt, da dieses in der oben genannten Literatur zur Darstellung des entsprechenden Enolethers **89a** ein etabliertes Substrat ist. Des Weiteren sollte Selectfluor (**27a**) als mögliches elektrophiles Fluorierungsmittel eingesetzt werden. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von **27a** in vielen organischen Lösungsmitteln wurde Acetonitril als Lösungsmittel gewählt. Neben den bekannten Siliciumtriflat-basierten Lewis-Säuren sollten auch noch andere Lewis-Säuren und auch andere Nukleophile getestet werden. Schwefelnukleophile sollten aber nicht getestet werden, da diese Enolether (Schema 3.1.14 unten) thermisch instabil sind und bei -20 °C wieder zurück zu den Edukten reagieren. Des Weiteren kann das Schwefelatom in Dimethylsulfid auch von elektrophilen Fluorierungsmitteln fluoriert werden.^[76,191]

Da der Enolether **89a** bei einer wässrigen Aufarbeitung wieder zum Edukt **50** hydrolysiert, wurde dessen Bildung in deuteriertem Acetonitril durchgeführt und mittels ¹H-NMR-Spektroskopie verfolgt. In Abbildung 3.1.1 ist oben ein ¹H-NMR-Spektrum von Cyclohexenon (**50**) abgebildet und im Vergleich darunter ein ¹H-NMR-Spektrum des Enolethers **89a**. Der Umsatz wurde anhand der beiden Protonen an der Doppelbindung bei 5.91 und 7.04 ppm von **50** bestimmt, das heißt ob diese noch im ¹H-NMR-Spektrum des Enolethers **89a** vor-

3 Hauptteil

handen waren. War dies nicht der Fall, wurde der Umsatz als vollständig angenommen.

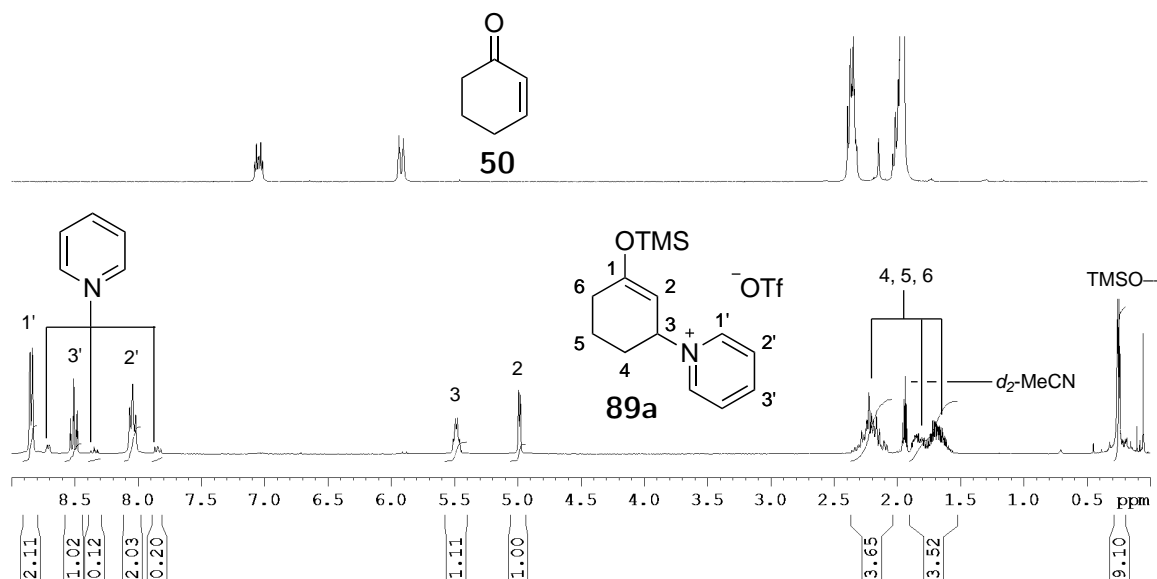


Abbildung 3.1.1: Oben: ¹H-NMR-Spektrum von Cyclohex-2-enon (**50**). Unten: ¹H-NMR-Spektrum des Enolethers **89a**. Beide ¹H-NMR-Spektren wurden in *d*₃-MeCN aufgenommen.

Um die elektrophile Fluorierung verfolgen zu können, wurden regelmäßig Proben genommen und mittels ¹⁹F-NMR-Spektroskopie untersucht (Abbildung 3.1.2 oben). Die Auswertung wird hier anhand von 2-Fluor-3-pyridiniumcyclohexanon **91a** erklärt: Im ¹⁹F-NMR-Spektrum wurde bei –197 ppm ein neues Signal beobachtet, bei dieser Verschiebung sollte auch das ¹⁹F-Signal von **91a** sein (Die chemische Verschiebung des Fluoratoms in 2-Fluorcyclohexanon ist mit –188 ppm angegeben).^[192] Um eine quantitative Aussage bezüglich des Umsatzes zum 2-Fluor-3-pyridiniumcyclohexanon **91a** treffen zu können, wurde im ¹⁹F-NMR-Spektrum auf das Integral des Triflatanions kalibriert und dann über das Integral des Signals bei –197 ppm von **91a** der Umsatz bestimmt. In dem Beispiel in Abbildung 3.1.2 oben entspräche das Integral von 0.31 einem Umsatz von 31% zum 2-Fluor-3-pyridiniumcyclohexanon **91a**.

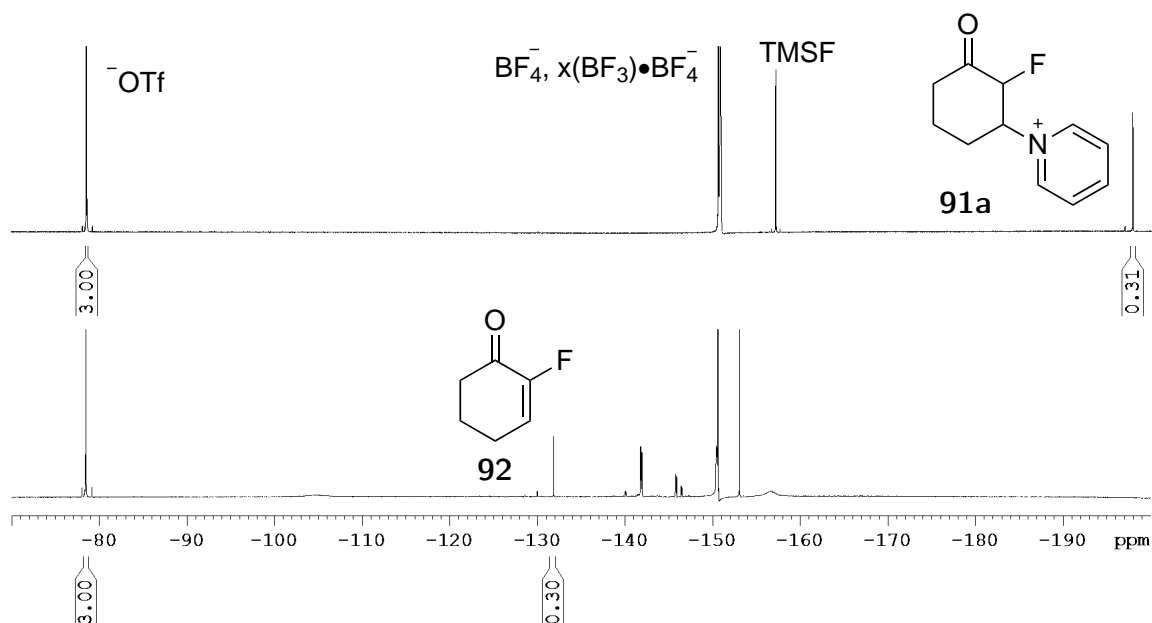


Abbildung 3.1.2: Oben: ^{19}F -NMR-Spektrum nach der Fluorierung. Unten: ^{19}F -NMR-Spektrum nach der Eliminierung.

Die Eliminierung zum 2-Fluorenon **92** wurde ebenfalls mittels ^{19}F -NMR-Spektroskopie verfolgt (Abbildung 3.1.2 unten). Dabei konnte beobachtet werden, dass bei der Zugabe von einer Base das Signal bei -197 ppm verschwand und das Signal des 2-Fluorcyclohex-2-enons (**92**) bei -130.6 ppm entstand.

Auch eine Reaktionskontrolle mittels Gaschromatographie sollte etabliert werden. Dazu sollte bei der elektrophilen Fluorierung der nicht umgesetzte Enolether **89** zum Enon **50** hydrolysiert werden und dieses dann mittels Gaschromatographie bestimmt werden. Cyclohex-2-enon (**50**) wurde mit Mesitylen als GC-Standard in Acetonitril vorgelegt und eine t_0 Probe wurde genommen und per GC vermessen. Danach wurde nach der Literaturvorschrift von der Arbeitsgruppe um Zibuck durch Zugabe von TMSOTf und Pyridin der Enolether **89** hergestellt und versucht, unter verschiedenen Bedingungen (1 M HCl, 6 M HCl, TBAF, KF) zu hydrolysieren ($t_{2\text{h}}$, Aufarb.).^[188] Um einen möglichen Fehler bei der Aufarbeitung auszuschließen, wurde auch die t_0 -Probe unter den gleichen Bedingungen aufgearbeitet (t_0 , Aufarb.). Bei allen Aufarbeitungsmethoden kam es zu sehr starken Abweichungen von der t_0 -Probe zu der t_0 , Aufarb.-Probe nach der Aufarbeitung (7 - 73%), des Weiteren waren auch die Abweichungen der t_0 , Aufarb.-Probe von der $t_{2\text{h}}$, Aufarb.-Probe zu groß (11 - 60%). Da die Verhältnisse der Start- und Probenmessung nicht reproduzierbar waren, wurde anhand dieser Daten entschieden, dass mittels Gaschromatographie keine Reaktionskontrolle möglich ist.

3 Hauptteil

In Tabelle 3.1.1 sind die Versuche zu Bildung des Enolethers **89** und anschließender elektrophiler Fluorierung aufgeführt.

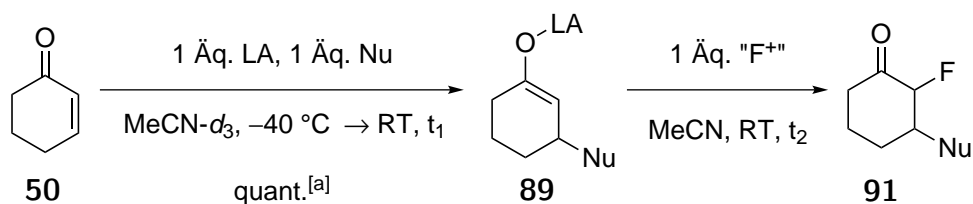
Nach Eintrag 1 wurden neben den literaturbekannten Siliciumtriflat-basierten Lewis-Säuren andere geläufige Lewis-Säuren und Pyridin als Nukleophil getestet. AlCl_3 , AlMeCl_2 , SnCl_4 , InCl_3 und $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ sind zur Bildung des Enolethers **89** nicht reaktiv genug. Das im Vergleich zum TMSOTf kostengünstigere TMSCl war ebenfalls nicht reaktiv genug und **89** wurde nicht gebildet (Eintrag 2).

Nach Eintrag 3 konnte der Silylenolether **89a** nach der Literaturvorschrift von der Arbeitsgruppe um Zibuck quantitativ mit je 1 Äquivalent TMSOTf und Pyridin dargestellt werden.^[188]

Dieser wurde dann mit 1 Äquivalent Selectfluor (**27a**), in Acetonitril gelöst, versetzt und es fiel ein farbloser, unbekannter Feststoff aus, auf welchen in der späteren Diskussion noch genau eingegangen wird. Im ^{19}F -NMR-Spektrum (Abbildung 3.1.3 oben) konnte beobachtet werden, dass sich Trimethylsilylfluorid gebildet hatte. Nach 30 min betrug der Umsatz zum 2-Fluor-3-pyridiniumcyclohexanon **91a** bereits 28%. Der Umsatz stieg aber nicht weiter gleichbleibend an, sondern betrug nach 1 h 31% und nach 21 h 52%, obwohl noch Selectfluor (**27a**) vorhanden war. Dies sprach dafür, dass der Silylenolether **89a** unter diesen Bedingungen gespalten wurde oder sich über die Zeit zu einer nicht fluorierten Verbindung zersetzt hatte. Gemäß Eintrag 4 und 5 wurde die Reaktion mit NFSI (**29**) und 10% F_2 durchgeführt, dabei wurde das 2-Fluor-3-pyridiniumcyclohexanon **91a** in 6% bis 21% gebildet und im ^{19}F -NMR-Spektrum (Abbildung 3.1.3 Mitte und unten) war zu erkennen, dass neben TMSF zahlreiche andere, nicht näher charakterisierte Verbindungen entstanden sind. Mit *N*-Fluorpyridiniumtriflat (**26**, Eintrag 6) als elektrophilem Fluorierungsmittel kam es zu keiner Reaktion. Auch mit Iodbenzoldifluorid (**31a**) kam es zu keiner Reaktion (Eintrag 7). Diese Reaktion wurde im Gegensatz zu allen anderen Reaktionen in Dichlormethan durchgeführt und im ersten Schritt wurde *in situ* Iodbenzoldifluorid (**31a**) aus Bisacetoxyiodbenzol und dem Olah-Reagenz **12** hergestellt. Es war angedacht, dass das Proton aus HF als Lewis-Säure reaktiv genug ist, um mit Pyridin als Nukleophil den Enolether **89** zu bilden und diesen dann mit Iodbenzoldifluorid (**31a**) zu fluorieren.

3 Hauptteil

Tabelle 3.1.1: Untersuchung verschiedener Lewis-Säuren (LA) und Nukleophile (Nu) zur Bildung des Enolethers **89** und der anschließenden elektrophilen Fluorierung.



Eintrag	LA	Nu	t ₁ /h	"F ⁺ "	t ₂ /h	Umsatz ^[b] [%] zu 91
1	MX ^[c]	Pyridin	1.5 ^[d]	—	—	—
2	TMSCl	Pyridin	1.0 ^[e]	—	—	—
3	TMSOTf	Pyridin	2.0	27a	21.0	52
4	TMSOTf	Pyridin	1.5	29	19.0	6
5	TMSOTf ^[f]	Pyridin ^[f]	2.5	10% F ₂	0.5	21
6	TMSOTf	Pyridin	0.75	26	170	—
7	—	—	—	31a ^[g]	3.0	—
8	TMSOTf	Pyridin	2.0	27a	21.5	— ^[h]
9	TMSOTf	Pyridin	21.5	27a	27.0	21 ^[i]
10	TMSOTf	Pyridin	21.5	27a	27.0	47 ^[j]
11	TMSOTf	4-MeO-pyridin	20.5	27a	26.5	81
12	TBSOTf	Pyridin	3.0	27a	1.5	90
13	TBSOTf	4-MeO-pyridin	3.5	27a	1.0	86
14	TMSOTf	Pyridin	2.0	27b	18.5	44
15	TMSOTf	Pyridin	0.75	27c	1.0	quant.
16	TMSOTf ^[k]	Pyridin ^[k]	2.0	27a	2.0	quant.
17	TMS-Pyridiniumtriflat	—	2.0	—	—	—
18	TMSOTf ^[k]	Pyridin ^[k]	—	27a	2.5	quant. ^[a]
19	TMSOTf ^[l]	Pyridin	2.0 ^[d]	27c	21.0	—
20	TMSOTf	PPh ₃	1.0 ^[d]	27a	1.0	quant.
21	TMSOTf	P ⁿ Bu ₃	1.0	27a	1.0	quant.

^[a] Bestimmung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und im Falle von Eintrag 20 und 21 mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie. ^[b] Bestimmung mittels ¹⁹F-NMR-Spektroskopie. ^[c] AlCl₃, AlMeCl₂, SnCl₄, InCl₃, Ti(OEt)₄ führten zu keinem Umsatz. TiCl₄ führten zur Zersetzung. ^[d] Reaktion wurde bei RT durchgeführt. ^[e] Reaktion wurde während der Reaktionszeit von 0 °C auf RT erwärmt. ^[f] Es wurden 1.5 Äquivalente verwendet. ^[g] Die Reaktion wurde in CH₂Cl₂ durchgeführt und Iodbenzoldifluorid (**31a**) wurde *in situ* aus Bisacetoxiodbenzol und dem Olah-Reagenz **12** dargestellt. ^[h] Die Fluorierung wurde bei –20 °C durchgeführt. Selectfluor (**27a**) fiel aus. ^[i] Die Fluorierung wurde bei 0 °C durchgeführt. ^[j] Die Fluorierung wurde bei 60 °C durchgeführt. ^[k] Es wurden 3 Äquivalente verwendet. ^[l] Es wurden 0.2 Äquivalente verwendet.

Daraus ist ersichtlich, dass NFSI (**29**) und F₂ für diese Reaktion nicht selektiv genug waren,

3 Hauptteil

wohingegen *N*-Fluorpyridiniumtriflat (**26**) nicht reaktiv genug war, um den Enolether **89a** zu fluorieren und es mit *para*-Iodbenzoldifluorid (**31a**) zu keiner Reaktion kam. Deshalb wurde anschließend die elektrophile Fluorierung mit Selectfluor (**27**) genauer untersucht.

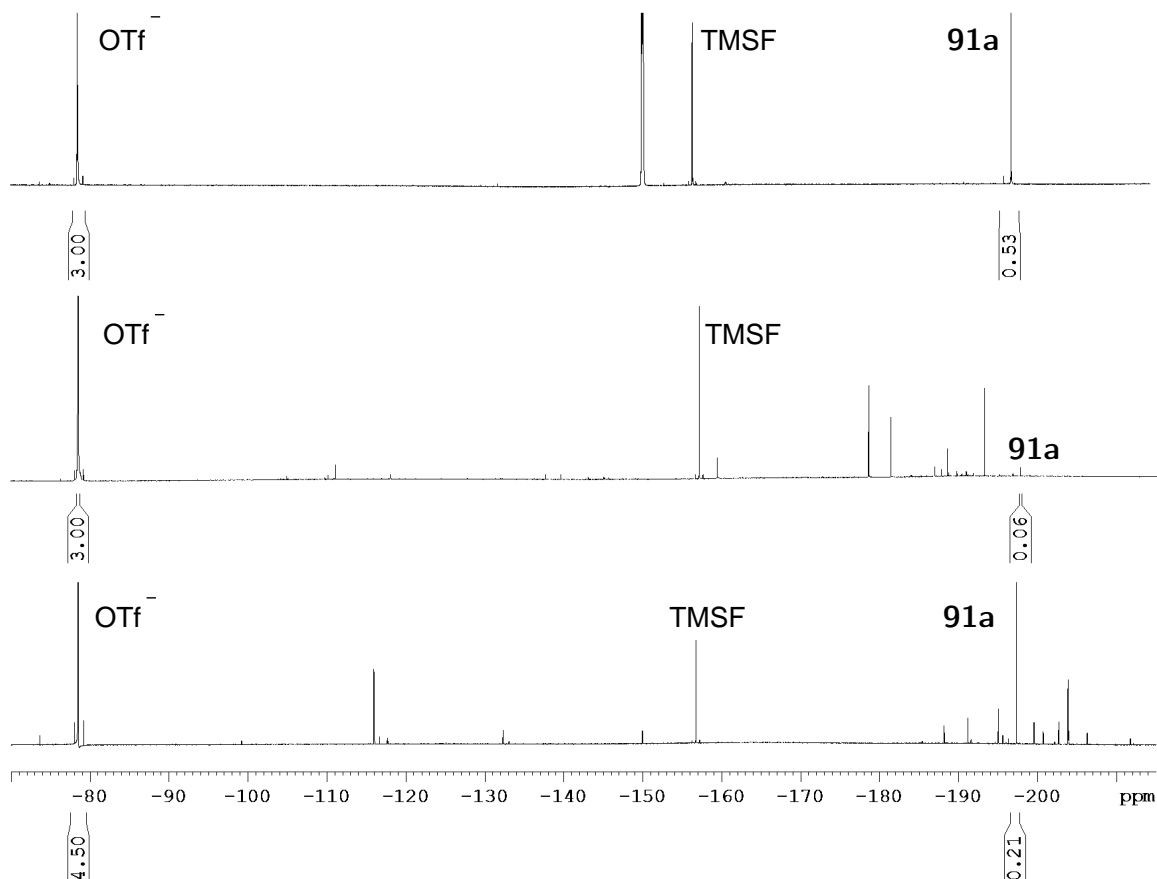


Abbildung 3.1.3: Oben: ^{19}F -NMR-Spektrum nach der Fluorierung mit Selectfluor (**27a**). Mitte: ^{19}F -NMR-Spektrum nach der Fluorierung mit NFSI (**29**). Unten: ^{19}F -NMR-Spektrum nach der Fluorierung mit F_2 .

Um diese Reaktion zu optimieren, wurde für die elektrophile Fluorierung die Temperatur variiert. Zum Einen sollte die Reaktion bei tieferen Temperaturen durchgeführt werden (Eintrag 8,9), da bekannt ist, dass die Silylenolether **89a** bei hohen Temperaturen wieder zu den Edukten zurückreagieren. Auf diese Weise sollte die Stabilität des Silylenolether **89a** erhöht werden. Nach Eintrag 8 wurde die Reaktion bei -20°C durchgeführt. Hierbei wurde das Löslichkeitsprodukt von Selectfluor (**27a**) überschritten. Dieses fiel aus und konnte auch durch weitere Zugabe von Acetonitril nicht mehr in Lösung gebracht werden, so dass die elektrophile Fluorierung keinen Umsatz lieferte. Nach Eintrag 9 wurde die Fluorierung bei 0°C durchgeführt und nach 27 h konnte ein Umsatz von 21% zum 2-Fluor-3-pyridinium-cyclohexanon **91** erzielt werden. Dieser Versuch hat gezeigt, dass bei tiefen Temperaturen

3 Hauptteil

die Fluorierung nur sehr langsam abläuft und deshalb wurde in Eintrag 10 eine erhöhte Reaktionstemperatur von 60 °C untersucht. Hierbei stellt sich heraus, dass nach 27 h 47% Umsatz erzielt wurden, was etwas schlechter ist als das Ergebnis bei Raumtemperatur nach nur 21 h. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Fluorierung wieder bei Raumtemperatur durchgeführt.

Da die Variation der Temperatur nicht der entscheidende Parameter war, um die Reaktionszeit zu verringern, wurden im nächsten Schritt stärkere Siliciumtriflat-basierte Lewis-Säuren und nukleophilere Pyridinderivate eingesetzt.^[193] Nach Eintrag 11 wurde die Lewis-Säure TMSOTf beibehalten und Pyridin durch das bessere Nukleophil 4-Methoxypyridin ersetzt. Es wurde 4-Methoxypyridin eingesetzt und nicht DMAP, da DMAP in Acetonitril nicht, bzw. sehr schlecht löslich ist, während 4-Methoxypyridin in Acetonitril löslich ist. In diesem Versuch konnte das fluoriierte Zwischenprodukt **91b** nach 26.5 h in 81% erhalten werden, aber auch in dieser Reaktion stagnierte der Umsatz. Gemäß Eintrag 12 wurde TBSOTf als Lewis-Säure und Pyridin verwendet. Der TBS-Enolether sollte stabiler sein als der TMS-Enolether, dies wurde dadurch bestätigt, dass nach 1.5 h bereits 90% Umsatz erzielt wurden, aber wie auch schon in Eintrag 11 der Umsatz danach stagnierte. Nach Eintrag 13 wurde deshalb TBSOTf und 4-Methoxypyridin eingesetzt, dies führte aber zu keiner großen Verbesserung im Vergleich zu Eintrag 11 und 12, denn nach 1.0 h wurde ein Umsatz von 86% erzielt (Abbildung 3.1.4).

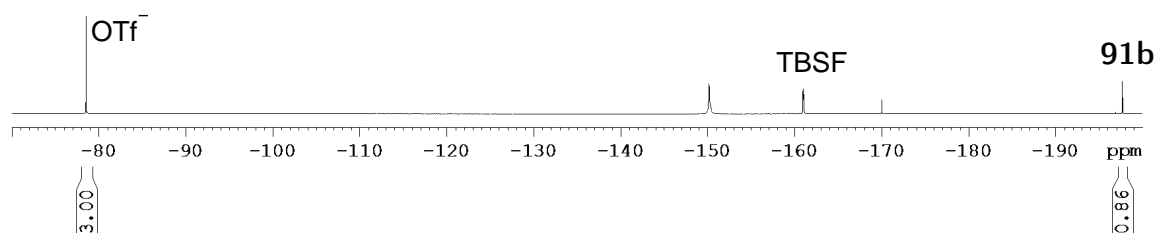


Abbildung 3.1.4: ^{19}F -NMR-Spektrum des fluorierten Zwischenprodukts **91b**.

Diese Ergebnisse waren gut aber immer noch verbesserbar. Deshalb wurde, um einen besseren Einblick in die Reaktion zu bekommen, die Reaktion nach Eintrag 3 vollständig in deuteriertem Acetonitril durchgeführt. Der Einfachheit halber ist in der Abbildung 3.1.5 nur der relevante Ausschnitt von 4.9 - 7.1 ppm im ^1H -NMR-Spektrum abgebildet, da in diesem Bereich die beiden Protonen an C2 und C3 von Cyclohexenon **50**, dem Enolether **89a** und dem Fluorierungsprodukt **91a** sowie die *N*-Chlormethylgruppe von Selectfluor (**27a**) so-

3 Hauptteil

wie seiner Abbauprodukte **93** Signale geben. In Abbildung 3.1.5 oben sieht man die nicht vollständige Bildung des Silylenolethers **89a** mit den Protonen an C2 und C3 bei 4.99 und 5.48 ppm sowie die Protonen an C2 und C3 von Cyclohexenon **50** bei 5.90 und 7.04 ppm vor der Zugabe von Selectfluor (**27a**, t_0). Der nicht vollständige Umsatz von Cyclohexenon **50** zum Enolether **89a** ist wahrscheinlich auf zu wenig TMSOTf zurückzuführen. 30 min nach der Zugabe von Selectfluor (**27a**) war im ^1H -NMR-Spektrum kein **89a** mehr vorhanden und der Großteil davon hatte wieder zu Cyclohex-2-enon (**50**) zurückreagiert (Abbildung 3.1.5 Mitte), was belegt, dass der gebildete TMS-Enolether **89a** nicht stabil ist in Bezug auf die Rückreaktion in seine Edukte. Die Triebkraft dieser Rückreaktion ist wahrscheinlich die Bildung des Trimethylsilylfluorids (vgl. Abbildung 3.1.2), welches aus der Reaktion des dann wieder freien Trimethylsilylkations mit dem Tetrafluoroborat resultiert oder der Angriff eines Fluoridions an den Silylenolether.

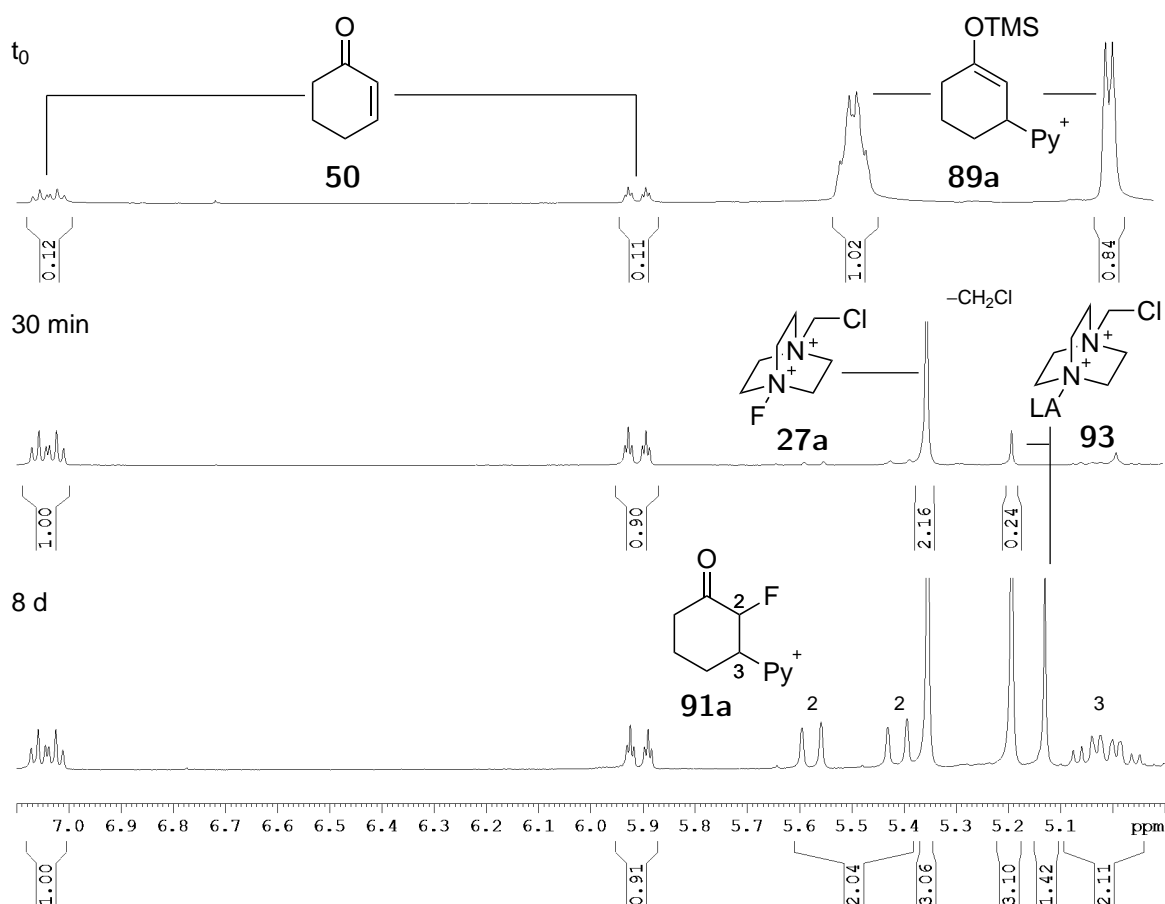


Abbildung 3.1.5: Oben: ^1H -NMR-Spektrum des Silylenolethers **89a**. Mitte: ^1H -NMR-Spektrum der Fluorierung mit Selectfluor (**27a**) nach 30 min. Unten: ^1H -NMR-Spektrum nach 8 d mit anteiliger Bildung von Fluorierungsprodukts **91a**.

3 Hauptteil

Des Weiteren ist aus diesem Spektrum zu erkennen, dass neben der *N*-Chlormethylgruppe von Selectfluor (**27a**) bei 5.35 ppm eine weitere *N*-Chlormethylgruppe eines Abbauproduktes **93** bei 5.19 ppm zu sehen ist. Hierbei könnte es sich um ein BF₃-Addukt, welches bei der Reaktion von dem Silylenolether mit dem Tetrafluoroborat entsteht, handeln. Aus den beiden Integralen der *N*-Chlormethylgruppe lässt sich der Umsatz von Selectfluor (**27a**) zum Abbauprodukt **93** auf 10% berechnen. Eine Aussage über die Bildung des Fluorierungsprodukts **91a** kann hier nicht oder nur sehr schwer getroffen werden, da die Signale 5.47 ppm und 5.01 ppm zwar zu erkennen, aber nicht ganz freiliegend sind. Nach 8 Tagen sind diese Signale deutlich erkennbar (Abbildung 3.1.5 unten). Das Proton an C2 bildet ein Dublett von Dublett bei 5.47 ppm und besitzt eine ³J_{H,H}-Kopplungskonstante von 10.8 Hz sowie eine ²J_{H,F}-Kopplungskonstante von 49.1 Hz. Das Proton an C3 bildet ein zentriertes Multiplett bei 5.01 ppm. Vergleicht man diese Integrale mit denen von Cyclohexenon **50**, so errechnet sich ein Umsatz von 69% von **50** zu Fluorierungsprodukt **91a**. Des Weiteren ist aus diesem Spektrum ersichtlich, dass es nicht nur ein Abbauprodukt von Selectfluor (**27a**) gibt, sondern noch ein zweites Abbauprodukt (Signal bei 5.13 ppm) gebildet wird. Berechnet man die drei Integrale der *N*-Chlormethylgruppen, so ergibt sich ein Umsatz von 60% von Selectfluor (**27a**). Dieser Wert unterscheidet sich signifikant von dem Wert, den man aus der Berechnung des Umsatzes von Cyclohex-2-enon (**50**) zum 2-Fluor-3-pyridiniumcyclohexanon **91** erhalten hat. Der höhere Umsatz von Cyclohexenon **50** zu Fluorierungsprodukt **91** könnte daran liegen, dass sich während der Reaktionszeit von 8 Tagen Cyclohexenon **50** anteilig zersetzt hat, dieses Zersetzungsprodukt zudem nicht im ¹H-NMR-Spektrum sichtbar ist und so in der Umsatzberechnung fehlt und deshalb der Umsatz erhöht ist.

Aus den Erkenntnissen dieses Versuchs wurde ersichtlich, dass das Anion des Selectfluors (**27**) von entscheidender Wichtigkeit ist. Deshalb wurden nach Eintrag 14 und 15 zwei andere Anionen für das Selectfluor (**27**) getestet.

Gemäß Eintrag 14 wurde das Selectfluorbis(hexafluorophosphat) (**27b**) getestet. Dieses ist leicht zugänglich und kann durch einem Anionenaustausch aus Selectfluorbistetrafluoroborat (**27a**) hergestellt werden.^[194] In Abbildung 3.1.6 unten kann man sehen, dass nach 18.5 h das Fluorierungsprodukt **91a** in 44% gebildet wurde. Darüber hinaus konnte der Umsatz auch bei Verlängerung der Reaktionszeit nicht gesteigert werden, obwohl noch elektrophiles Fluor vorhanden war. Ähnlich wie das Tetrafluoroborat-Ion reagiert auch das Phosphorhexafluorid-Ion mit dem TMSOTf oder dem Silylenolether zu TMSF und Phosphorpentafluorid. Letzte-

3 Hauptteil

res wird von einem Liganden/Donor koordiniert. Dieses ist im ^{19}F -NMR-Spektrum (Abbildung 3.1.6 oben) zu erkennen an dem Dublett von Dublett bei -63.4 ppm für die 4 äquatorialen Fluoratome mit einer $^1J_{\text{P,F}}$ -Kopplungskonstante von 787 Hz und einer $^2J_{\text{F,F}}$ -Kopplungskonstante von 57 Hz sowie dem Dublett von Quintetts bei -80.7 ppm für das axiale Fluoratom mit einer $^1J_{\text{P,F}}$ -Kopplungskonstante von 755 Hz und einer $^2J_{\text{F,F}}$ -Kopplungskonstante von 57 Hz . Diese Werte stimmen sehr gut mit anderen Phosphorpentafluoridverbindungen überein.^[195]

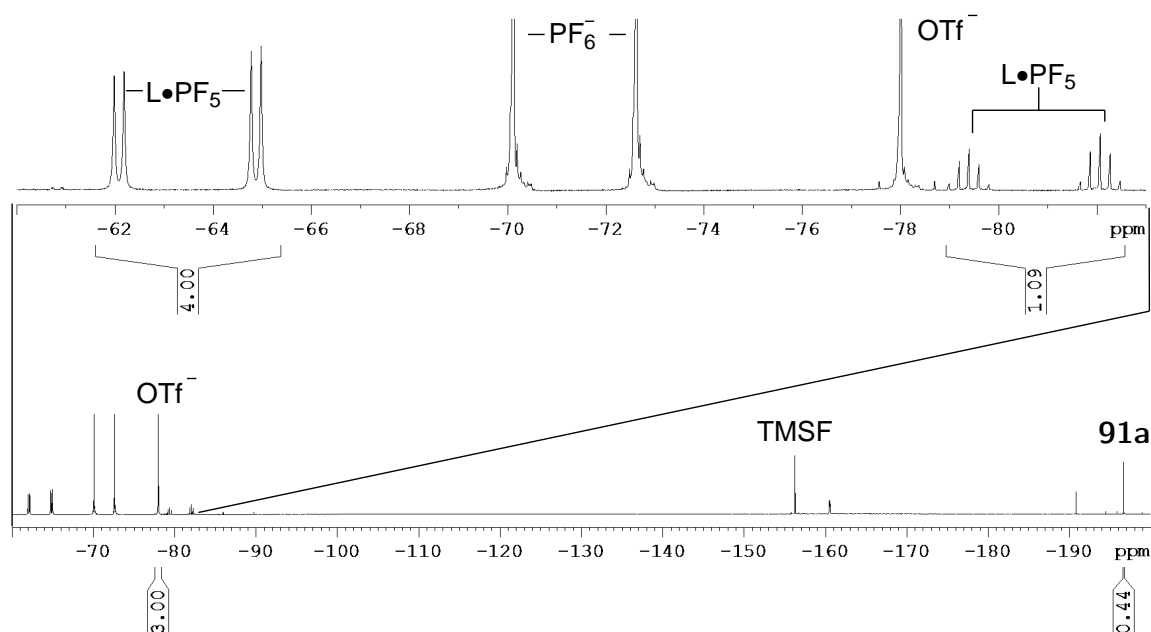


Abbildung 3.1.6: ^{19}F -NMR-Spektrum nach der Fluorierung mit Selectfluorbisphosphorhexafluorid (**27b**).

Gemäß Eintrag 15 wurde Selectfluorbis(triflat) (**27c**) als elektrophiles Fluorierungsmittel verwendet. Dieses ist kommerziell nicht erhältlich und wurde in einer dreistufigen Synthese in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Kraus nach der Literaturvorschrift von Banks et al. dargestellt.^[74] Im ^{19}F -NMR-Spektrum war bereits nach 1 h vollständiger Umsatz zum Fluorierungsprodukt **91a** zu erkennen (Abb. 3.1.7) sowie die unerklärliche Bildung von TMSF. Dies belegt die These, dass das Anion des Selectfluors (**27**) von entscheidender Wichtigkeit ist und inert sein muss in Bezug auf die Reaktion mit einem Silylkation bzw. dem Silylether. Das Selectfluorbis(triflat) (**27c**) ist im Vergleich mit dem Selectfluorbistetrafluoroborat (**27a**) sehr viel schlechter löslich in Acetonitril. So wurde ungefähr die doppelte Menge an Acetonitril benötigt, um die gleiche Stoffmenge des Bistriflats **27c** zu lösen. Dies führte zu dem Schluss, dass der farblose Feststoff, der wie zu Eintrag 3 beschrieben nach der Zugabe von

3 Hauptteil

Selectfluorbistetrafluoroborat (**27a**) zu dem Silylenolether **89a** ausfiel, wahrscheinlich *in situ* gebildetes Selectfluorbis(triflat) (**27c**) ist, welches das Löslichkeitsprodukt überschritten hatte und dann als farbloser Feststoff ausfiel.

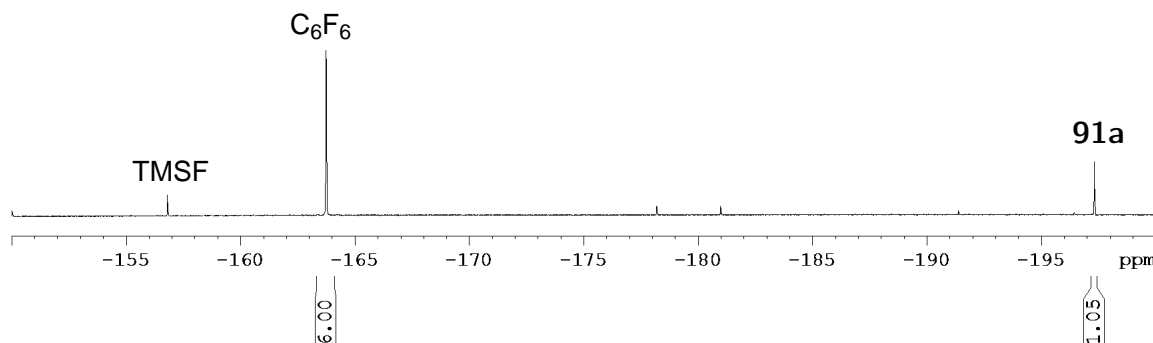


Abbildung 3.1.7: ^{19}F -NMR-Spektrum nach der Fluorierung mit Selectfluorbis(triflat) (**27c**).

Auf Grund dieser Überlegungen wurde gemäß Eintrag 16 die Reaktion aus Eintrag 3 mit je drei Äquivalenten TMSOTf und Pyridin durchgeführt. Die zwei zusätzlichen Äquivalente TMSOTf sollten dabei mit den zwei Tetrafluoroborat-Ionen aus (**27a**) zu BF_3 und TMSF reagieren und *in situ* **27c** bilden. Die zwei zusätzlichen Äquivalente Pyridin sind nötig, da es sonst bei der Darstellung des Silylenolethers zu Nebenreaktionen, bzw. zur Zersetzung kommt, die Reaktionslösung färbte sich dann nach 1 h schwarz. Nach der Zugabe von **27a** fiel ein farbloser Feststoff aus (wahrscheinlich **27c**) und dieser ging nach 55 min wieder in Lösung. In dem ^{19}F -NMR-Spektrum (Abbildung 3.1.8), welches nach 1 h aufgenommen wurde, ist zu erkennen, dass der Umsatz zum Fluorierungsprodukt **91a** vollständig ist. Der Vorteil dieser Variante gegenüber der aus Eintrag 15 ist, dass man das leicht kommerziell erhältlich Selectfluorbis(tetrafluoroborat) (**27a**) verwenden kann und zudem hat man noch eine optische Reaktionskontrolle: Ist der Feststoff wieder in Lösung, so ist der Umsatz zum Fluorierungsprodukt **91a** vollständig. Des Weiteren zeigte sich, dass die Bildung des Silylenolethers **89a** nicht bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt werden muss, sondern die Bildung auch bei RT unproblematisch ist.

3 Hauptteil

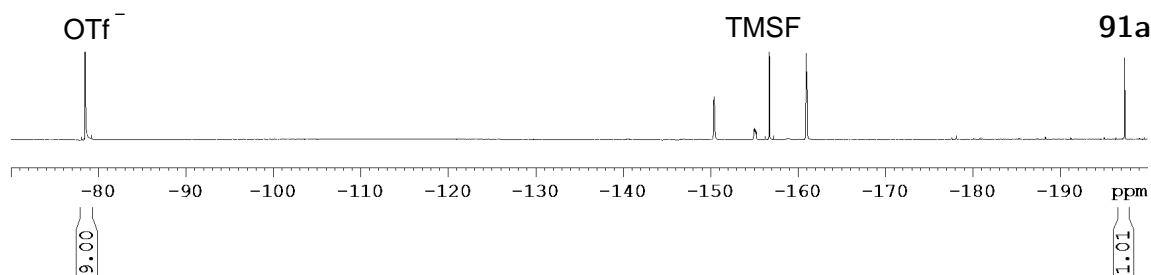
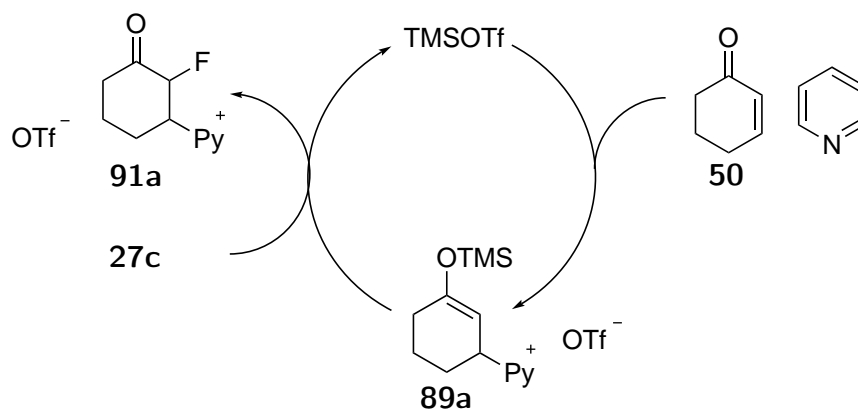


Abbildung 3.1.8: ^{19}F -NMR-Spektrum nach der Fluorierung mit **27a** in Gegenwart von je drei Äquivalenten TMSOTf und Pyridin.

Um die Handhabung dieser Reaktion zu vereinfachen, wurde gemäß Eintrag 17 statt TMSOTf und Pyridin das Addukt TMS-Pyridiniumtriflat eingesetzt. Dabei handelt es sich um einen farblosen Feststoff, welcher auch zum vollständigen Umsatz zum TMS-Enolether **89a** führte. Das TMS-Pyridiniumtriflat ist aber so stark hygroskopisch, dass ein Abwiegen nur unter Schutzgasatmosphäre möglich ist. Da dies die Handhabung wieder erschwerte, wurde dieser Ansatz verworfen.

Des Weiteren wurde gemäß Eintrag 18 untersucht, ob ein Vorbilden des TMS-Enolethers **89a** überhaupt nötig ist oder ob Selectfluor **27a** gleichzeitig mit TMSOTf und Pyridin umgesetzt werden kann. Tatsächlich konnte das Enon **50** so vollständig zu **91a** umgesetzt werden.

In Eintrag 19 wurde eine Umsetzung mit katalytischen Mengen TMSOTf (20 mol%) in Gegenwart von Pyridin und Selectfluorbis(triflat) (**27c**) untersucht. Dabei sollte der anteilig gebildete Silylenolether **89a** zum Fluorierungsprodukt **91a** fluoriert werden und das abgespaltene Trimethylsilylkation wieder mit dem Cyclohexenon **50** und Pyridin zum Silylenolether **89a** reagieren (Schema 3.1.15). Bei diesem Versuch kam es zu keinem Umsatz zum Fluorierungsprodukt **91**, es kam erst zu einem Umsatz nachdem weitere 80 mol% TMSOTf hinzugegeben wurden.



Schema 3.1.15: Möglicher Katalysezyklus für die Bildung von **91**.

Neben Stickstoffnukleophilen wurden gemäß Eintrag 20 und 21 auch Phosphinnukleophile untersucht, hierbei wurde die Bildung des Enolethers **89** und des Fluorierungsprodukts **91** zusätzlich mittels ^{31}P -NMR-Spektroskopie verfolgt.

Nach Eintrag 20 wurde ein Äquivalent Triphenylphosphin in Gegenwart von einem Äquivalent TMSOTf eingesetzt und nach 1 h wurde der Silylenolether **89c** erhalten. Dies war dadurch erkennbar, dass im ^{31}P -NMR-Spektrum (Abbildung 3.1.9 oben) kein PPh_3 mehr bei -6.0 ppm und nur der Enolether **89c** aufgrund eines Signals bei 25.5 ppm vorhanden war. Die anschließende Fluorierung mit Selectfluor (**27a**) ergab nach 1.0 h vollständigen Umsatz zum Fluorierungsprodukt **91c**. Im ^{31}P -NMR-Spektrum (Abbildung 3.1.9 Mitte) war nur ein Signal bei 26.7 ppm und im ^{19}F -NMR-Spektrum (Abbildung 3.1.9 unten) ein neues Signal bei -184.3 ppm erkennbar.

3 Hauptteil

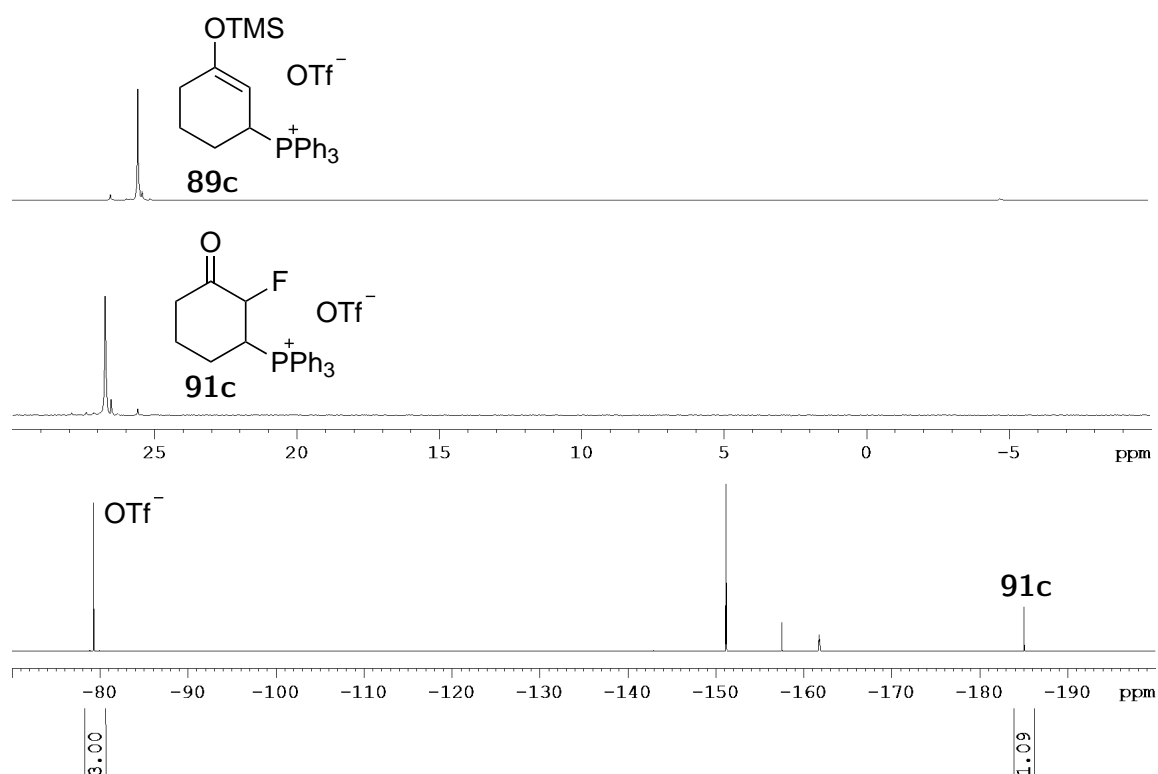


Abbildung 3.1.9: Oben: ^{31}P -NMR-Spektrum des Enolethers **89c**. Mitte: ^{31}P -NMR-Spektrum nach der Fluorierung zu Fluorierungsprodukt **91c**. Unten: ^{19}F -NMR-Spektrum vom Fluorierungsprodukt **91c**.

Mit einem Äquivalent P^nBu_3 wurden nach Eintrag 21 die gleichen Ergebnisse erzielt. Im ^{31}P -NMR-Spektrum des Silylenolethers **89d** (Abbildung 3.1.11 oben) ist zu erkennen, dass der Phosphor nicht nur äquatorial (Signal bei 36.1 ppm) sondern auch in axialer Konformation (Signal bei 40.8 ppm) vorliegt. Dies stimmt mit den Ergebnissen aus der Arbeitsgruppe um Quin überein. Diese berichteten, dass bei den von ihnen synthetisierten Cyclohexylphosphinderivaten die Phosphorsignale im ^{31}P -NMR-Spektrum bei axialen Phosphingruppen weiter tieffeld-verschoben sind als bei äquatorialen Phosphingruppen.^[196] Das Auftreten der Phosphingruppe in axialer Position lässt sich mit dem geringeren sterischen Anspruch der P^nBu_3 -gegenüber der PPh_3 -Gruppe erklären. Diesen Sachverhalt kann man sich aus den Ergebnissen von Tolman herleiten, dieser verglich die Kegelwinkel von Phosphinliganden, die an ein Nickelatom koordinieren.^[197] Dabei zeigte sich, dass der Kegelwinkel von P^nBu_3 ($130^\circ \pm 4^\circ$) kleiner ist als der von PPh_3 ($145^\circ \pm 2^\circ$) (Abbildung 3.1.10).

3 Hauptteil

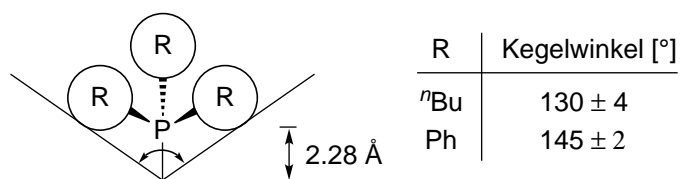


Abbildung 3.1.10: Definition des Kegelwinkels nach Tolman.^[197]

Dadurch kommt es bei P^nBu_3 zu geringeren 1,3-diaxialen Wechselwirkungen verglichen mit PPh_3 und eine axiale Konformation ist möglich. Nach der Fluorierung sind die Signale im ^{31}P -NMR-Spektrum (Abbildung 3.1.11 Mitte) minimal stärker tieffeldverschoben (äquatorial 36.3 ppm und axial 40.9 ppm) und im ^{19}F -NMR-Spektrum erscheinen zwei Signale bei -187.43 ppm und -187.44 ppm.

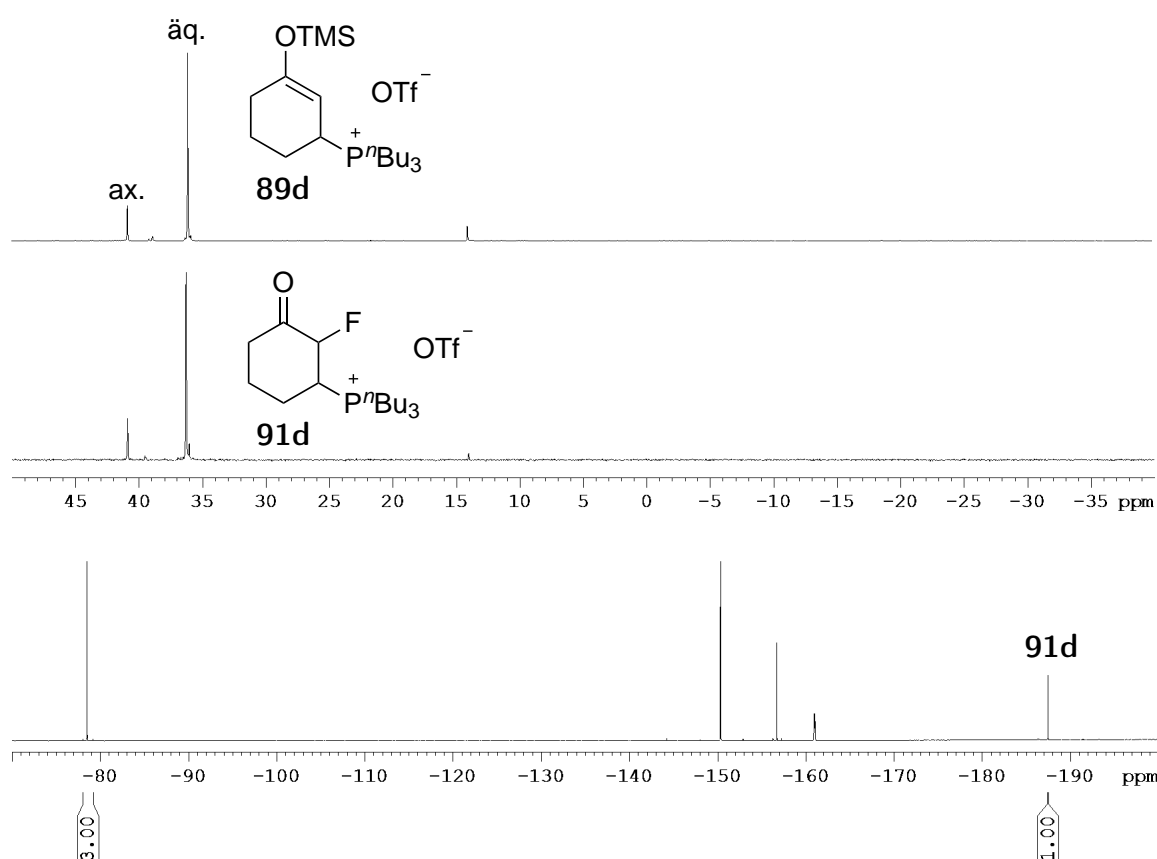


Abbildung 3.1.11: Oben: ^{31}P -NMR-Spektrum des Silylenolethers **89d**. Mitte: ^{31}P -NMR-Spektrum des α -Fluorketons **91d**. Unten: ^{19}F -NMR-Spektrum vom Fluorierungsprodukt **91d**.

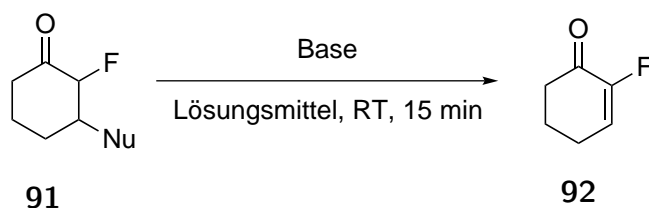
Nachdem die Fluorierung erfolgreich bewerkstelligt war, wurde die Eliminierung vom α -Fluorketon **91** zu 2-Fluorcyclohex-2-enon (**92**) untersucht (Tabelle 3.1.2).

Gemäß Eintrag 1 und 2 wurde versucht, das 2-Fluor-3-pyridiniumcyclohexanonderivat **91**

3 Hauptteil

mit DBU und NaOH quantitativ in **92** zu überführen. Das Problem bei der Eliminierung mit DBU (Eintrag 1) war, dass es bei der anschließenden Aufarbeitung sehr schwierig war, 2-Fluorcyclohexenon **92** zu isolieren. Das 2-Fluorcyclohex-2-enon **92** konnte bei der wässrigen Aufarbeitung nicht vollständig aus der Wasser/Acetonitril-Phase extrahiert werden. Aus diesem Grund wurde die Acetonitrillösung nach der Zugabe von DBU über mehrere Stunden mit Pentan in einem Perforator extrahiert. Da diese Methode sehr zeitaufwendig war, wurde meist die Methode zu Eintrag 2 verwendet. Bei dieser Methode wurde nach der Fluorierung und vor der Eliminierung das Acetonitril im Vakuum entfernt und dann mit 2 M Natronlauge die Eliminierung durchgeführt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und diese organische Phase mit 2 M Salzsäure extrahiert, um noch vorhandene Rückstände von Pyridin zu entfernen.

Tabelle 3.1.2: Eliminierung zu 2-Fluorcyclohex-2-enon (**92**).



Eintrag	Nu	Base	Lösungsmittel	Umsatz ^[a] [%] zu 92
1	Pyridin	DBU	MeCN	quant.
2	Pyridin	2 M NaOH	Wasser	quant.
3	PPh ₃ /P ⁿ Bu ₃	DBU	MeCN	<1/5
4	PPh ₃ /P ⁿ Bu ₃	gesättigte K ₂ CO ₃ -Lsg.	CH ₂ Cl ₂	—/—
5	PPh ₃ /P ⁿ Bu ₃	NEt ₃	MeOH	—/—
6	PPh ₃	Pyridin	MeCN	—
7	PPh ₃	Lutidin	MeCN	—

^[a] Bestimmung mittels ¹⁹F-NMR-Spektroskopie.

Nach Eintrag 3 sollten die α -Fluorketone **91c** und **91d** mit DBU zu 2-Fluorcyclohex-2-enon (**92**) eliminiert werden. Im Falle des α -Fluorketons **91c** war der Umsatz vollständig aber nur weniger als 1% des Edukts reagierte zum 2-Fluorenon **92**, im ¹⁹F- und ³¹P-NMR-Spektrum waren viele neue Signale zu beobachten, was für eine unselektive Reaktion spricht. Im Falle des α -Fluorketons **91d** lag der Umsatz zum 2-Fluorcyclohexenon **92** bei 5%, im ³¹P-NMR-Spektrum (Abbildung 3.1.12 oben) ist nur freies PⁿBu₃ bei –32.5 ppm sowie OPⁿBu₃ bei 48.9 ppm sichtbar. Im ¹⁹F-NMR-Spektrum (Abbildung 3.1.12 unten) sind keine neuen Si-

3 Hauptteil

gnale erkennbar, die für ein definiertes Abbauprodukt sprechen. So muss davon ausgegangen werden, dass es bei dieser Reaktion hauptsächlich zur Zersetzung kommt.

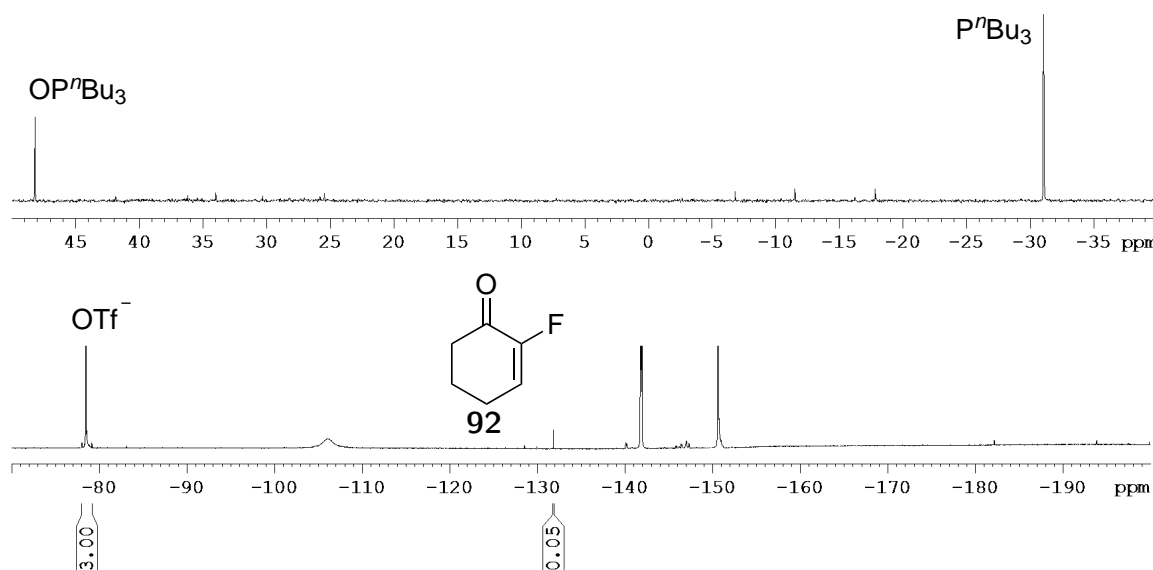


Abbildung 3.1.12: Oben: ^{31}P -NMR-Spektrum nach der Eliminierung mit DBU (Eintrag 3, Nu= P^nBu_3). Unten: Das dazugehörige ^{19}F -NMR-Spektrum.

Gemäß Eintrag 4 wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung versetzt. Bei diesem Versuch erfolgte keine Freisetzung des Phosphins und so wurde auch kein 2-Fluorenon **92** gebildet, weshalb diese Methode nicht für die Eliminierung geeignet ist.

Für die Eliminierung in Eintrag 5 wurde wieder erst das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit Triethylamin versetzt. Wie auch gemäß Eintrag 4 wurde kein Phosphin abgespalten und auch kein 2-Fluorenon **92** gebildet. Somit ist auch diese Methode nicht geeignet für die Eliminierung.

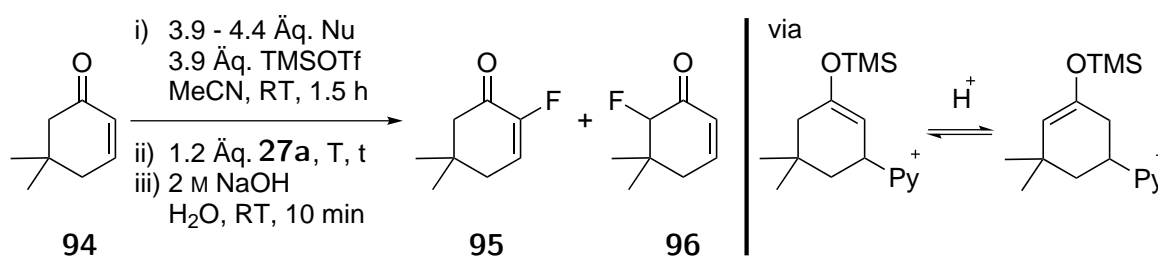
Nach Eintrag 6 und 7 wurde die Reaktionslösung mit Pyridin und Lutidin versetzt, aber wie auch schon in den Einträgen 4 und 5 wurde kein Triphenylphosphin freigesetzt und dementsprechend auch kein 2-Fluorcyclohex-2-enon (**92**) gebildet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Eliminierung der Stickstoffnukleophile in quantitativen Umsätzen zu 2-Fluorcyclohex-2-enon (**92**) gelingt und die Eliminierung der Phosphornukleophile nicht oder nur mit sehr schlechten Umsätzen möglich ist. Diese Ergebnisse stimmen sehr gut mit denen von Aggarwal und Harvey et al. überein, die mit Hilfe Computergestützter Berechnungen zeigten, dass Phosphornukleophile schlechtere Abgangsgruppen als Stickstoffnukleophile sind.^[198]

3 Hauptteil

Anhand der Ergebnisse aus den Tabellen 3.1.1 und 3.1.2 wurden Eintrag 16 aus Tabelle 3.1.1 und Eintrag 2 aus Tabelle 3.1.2 für alle weiteren Reaktionen als Standardbedingungen gewählt. Eintrag 16 aus Tabelle 3.1.1 mit Selectfluor (**27a**) und drei Äquivalenten TMSOTf und Pyridin wurde hierbei Eintrag 15 mit Selectfluorbis(triflat) (**27c**) und einem Äquivalenten TMSOTf und Pyridin vorgezogen, da Selectfluor (**27a**) kommerziell erhältlich ist. Bei der Eliminierung aus Tabelle 3.1.2 wurde Eintrag 2 gewählt, da bei dieser Methode die anschließende Aufarbeitung leichter war.

Als nächstes sollte die Substratbreite unter diesen Bedingungen für diese Methode erweitert werden. Hierbei trat bei einigen Substraten eine Nebenreaktion auf. Neben der gewünschten Bildung des α -Fluorenons kam es auch zur Bildung des α' -Fluorenons, hier beispielhaft an 5,5-Dimethylcyclohex-2-enon (**94**) in Tabelle 3.1.3 gezeigt. Unter den Standardbedingungen in Eintrag 1 wurden nach 4 h Reaktionszeit für die Fluorierung bei Raumtemperatur die Reaktion abgebrochen, da kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Es konnte nach anschließender Aufarbeitung das 2-Fluorenon **95** in 45% Ausbeute, das 6-Fluorenon **96** in 14% erhalten und 37% des Edukts **94** reisoliert werden. Neben der Regioselektivität der Reaktion sollte auch der Umsatz optimiert werden. Bei Letzterem war angedacht, das ausgefallene, *in situ* gebildete Selectfluorbis(triflat) (**27c**) mittels Ultraschall wieder zu lösen, damit dieses in homogener Lösung schneller und vollständig reagiert. Dies führte auch zum Erfolg, wurde aber später auf das Erwärmen der Reaktionslösung im Ultraschallbad zurückgeführt und ein Erhöhen der Reaktionstemperatur auf 40 °C verringerte die Reaktionszeit auf 2.5 h bei vollständigem Umsatz. Da der Grund für die Bildung des Nebenprodukts **96** nicht bekannt war, wurde zuerst wieder versucht, die Stabilität des Silylenolethers zu erhöhen, indem das bessere Nukleophil DMAP verwendet wurde.^[193] Dieses wurde nach Eintrag 11 von Tabelle 3.1.1 aufgrund seiner schlechten Löslichkeit in Acetonitril ausgeschlossen, doch zeigte sich, dass nach der Zugabe von TMSOTf und 5,5-Dimethylcyclohex-2-enon (**94**) die Suspension sofort zu einer klaren Lösung wurde. In Eintrag 2 ist die Kombination aus den beiden Verbesserungen gezeigt und es konnte so die Ausbeute des Produkts **95** auf 82% gesteigert und die Ausbeute des Nebenprodukts **96** auf 5% verringert werden.

Tabelle 3.1.3: Untersuchung der Nebenreaktion.

Eintrag	Nu	T	t [h]	Ausbeute 95 [%]	Ausbeute 96 [%]
1	Pyridin	RT	4.0	45	14 ^[a]
2	DMAP	40 °C	2.5	82	5

^[a] Es wurden 37% Edukt **94** reisoliert.

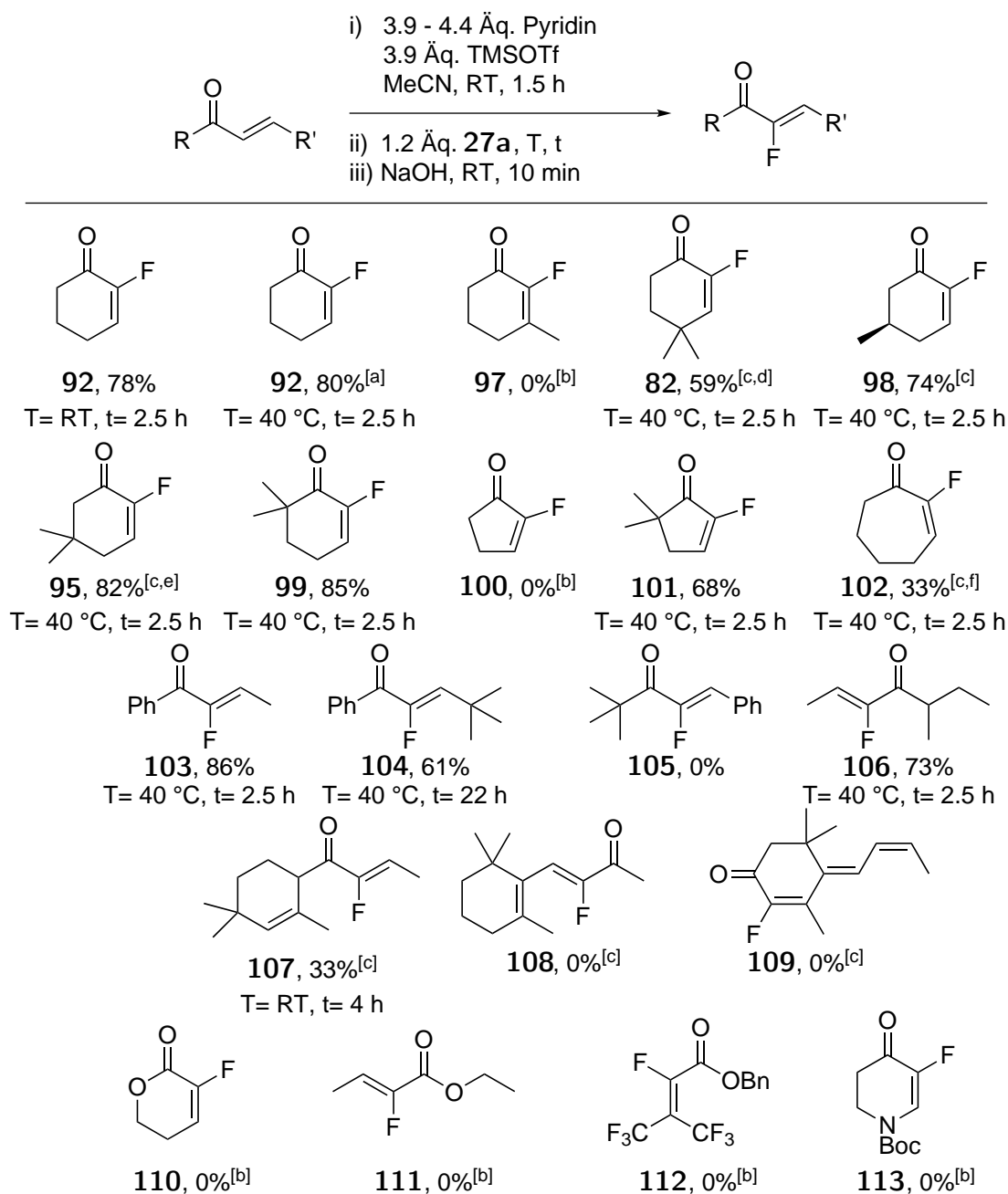
Ein Möglichkeit diese Nebenreaktion zu erklären ist, dass im TMSOTf Spuren von HOTf enthalten sind, die dazu führen, dass eine protonenkatalysierte Isomerisierung der Doppelbindung des Enolethers stattfindet. Pfaff aus der Arbeitsgruppe von Zezschwitz berichtete bereits eine Isomerisierung der Doppelbindung eines cyclischen TMS-Enolethers in DCL haltigem CDCl₃.^[199] Im ¹H-NMR-Spektrum des TMS-Enolethers wurde kein Signal identifiziert, welches zu einem Molekül mit einer isomerisierten Doppelbindung gehört. Dies könnte daran liegen, dass die Konzentration dieses Moleküls unterhalb der Nachweisgrenze der ¹H-NMR-Spektroskopie liegt. Um diese Isomerisierung des Produkts zu unterdrücken, wurde die Reaktion mit einem Überschuss DMAP durchgeführt, welches auch als Base dienen sollte, um die Protonen abzufangen. Der anschließende Versuch zeigte keine Verbesserung gegenüber Eintrag 2 und da in diesem die Ausbeute des Nebenprodukts nur noch 5% betrug, wurde eine weitere Optimierung der Reaktion nicht durchgeführt.

In Tabelle 3.1.4 sind die verschiedenen getesteten Substrate sowie die Bedingungen aufgezeigt.

2-Fluorcyclohex-2-enon (**92**) konnte sowohl unter den Standardbedingungen als auch mit dem Selectfluorbis(triflat) (**27c**) und unter Verringerung der Äquivalente an TMSOTf und Pyridin in ca. 80% dargestellt werden. Die Darstellung von 2-Fluor-3-methylcyclohex-2-enon (**97**) hingegen gelang nicht, da der Methylrest in 3-Position aus sterischen Gründen den Angriff des Pyridins und somit die Bildung des Silylenolethers erschwerte. Weiterhin zersetzte sich der gebildete Silylenolether in kurzer Zeit.

3 Hauptteil

Tabelle 3.1.4: Getestete Substrate für die Darstellung von 2-Fluorenonen.



^[a] 1.2 Äq. Pyridin, 1.2 Äq. TMSOTf und 1.2 Äq. Selectfluorbis(triflat) (**27c**). ^[b] Keine Bildung des Pyridin-TMS-Enolethers. ^[c] DMAP wurde statt Pyridin verwendet. ^[d] + 12% 6-Fluor-4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-on (**114**). ^[e] + 5% 6-Fluor-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-on (**96**). ^[f] + 2% 7-Fluorcyclohept-2-en-1-on und 3% 2,7-Difluorcyclohept-2-en-1-on.

Reste in 4-Position werden von dieser Methode dagegen toleriert, führen aber zu schlechteren Ausbeuten, wie man an 2-Fluor-4,4-dimethylcyclohexenon (**82**, 59%) und dem acy-

3 Hauptteil

clischen Enon **104** (61%) sehen kann. Wie bei 2-Fluor-3-methylcyclohex-2-enon (**97**) kann auch hier aus sterischen Gründen ein erschwerter Angriff des Nukleophils als Grund herangezogen werden. Für die Umsetzung von 4,4-Dimethylcyclohexenon mussten auch die angepassten Bedingungen aus Tabelle 3.1.3 verwendet werden, um die Nebenreaktion zum 6-Fluor-4,4-dimethylcyclohexenon zu unterdrücken, welches dennoch in 12% Ausbeute gebildet wurde. Cyclohexenonderivate mit Resten in 5- oder 6-Position können in guten Ausbeuten zu den entsprechenden 2-Fluorenonen umgesetzt werden. Bei Resten in 5-Position müssen auch hier die angepassten Bedingungen aus Tabelle 3.1.3 verwendet werden. Im Falle von (*R*)-5-Methylcyclohexenon gelangt man in 74% zu Produkt **98**. Bemerkenswert ist hier, dass kein Nebenprodukt, wie beim 5,5-Dimethylcyclohex-2-enon (**94**), entstand. Da diese Nebenreaktion bei Resten in 6-Position am Cyclohexenonring nicht auftreten kann, wurde hier unter den Standardbedingungen das Produkt **99** in 85% Ausbeute erhalten.

Neben den Cyclohexenonderivaten sollten auch andere Ringgrößen getestet werden. Das unsubstituierte Cyclopentenon zersetzte sich unter den Bedingungen zur Bildung des Silylenolethers, wohingegen das 5,5-dimethylierte Derivat sich in 68% zu 2-Fluorcyclopentenon **101** umsetzen ließ. Auch Cyclohept-2-enon wurde mit dieser Methode, unter den nach Tabelle 3.1.3 angepassten Reaktionsbedingungen, in 33% Ausbeute zum Produkt **102** umgesetzt. Hierbei kam es nicht nur zu der oben beschriebenen Nebenreaktion zum 7-Fluorcyclohept-2-enon in 2% sondern auch zu der Difluorierung zum 2,7-Difluorcyclohept-2-enon in 3%. Dieses Ergebnis widerspricht der oben genannten Vermutung, dass es zu einer säurekatalysierten Doppelbindungsisomerisierung kommt. In diesem Fall dürfte nach der Aufarbeitung nur das 7-Fluor- nicht aber das 2,7-Difluorcyclohept-2-enon erhalten werden. Dies wäre nur dann möglich, wenn nach der Fluorierung freies TMSOTf den Carbonylsauerstoff aktiviert und das Pyridin das Proton am α' -Kohlenstoff deprotoniert. Dieser neu gebildete TMS-Enolether müsste anschließend von Selectfluor (**27a**) fluoriert werden und so könnte nach der Eliminierung das 2,7-Difluorcyclohept-2-enon entstehen.

Neben den cyclischen wurden auch acyclische Enone mit dieser Methode umgesetzt. Auch hier zeigt sich, dass, wenn die β -Position des Enons sterisch leicht zugänglich ist, signifikant höhere Ausbeuten erzielt werden können. So konnte **103** in 85% und das 2-Fluorfilberton **106** in 73% dargestellt werden. Zu **106** ist des Weiteren zu sagen, dass dieses Molekül sehr instabil ist und sich selbst bei -26°C über Nacht zersetzt. Das in β -Position sterisch anspruchsvollere **104** wird in 61% Ausbeute gebildet, wobei hier die Reaktion nach 22 h ab-

3 Hauptteil

gebrochen wurde, da kein weiterer Umsatz mehr detektierbar war. Steht die Doppelbindung des Enons in Konjugation zu einem Phenylring, wie bei dem Edukt von **105**, und wird dadurch stabilisiert, so wird diese nicht von dem Nukleophil angegriffen und es bildet sich kein Silylenolether aus.

Diese Methode wurde auch auf komplexere Systeme angewendet. Das *iso*-Damascon konnte in 33% zum 2-Fluor-*iso*-damascon (**107**) fluoriert werden. Neben dem Produkt **107** entstanden noch mehrere nicht identifizierte Nebenprodukte bei dieser Reaktion. β -Ionon und Tabanon reagierten unter diesen Bedingungen hingegen nicht. Dies lag wahrscheinlich daran, dass die Doppelbindungen wieder in Konjugation zueinander stehen und im Falle von Tabanon der nukleophile Angriff in β -Position, wie auch bei 3-Methylcyclohexenon, durch die Methylgruppe erschwert wird.

Auch α,β -ungesättigte Ester sollten unter diesen Bedingungen in die α -fluorierten Analoga überführt werden. Aufgrund der geringeren Elektrophilie der α,β -ungesättigten Ester und der geringeren Stabilität der Ketenacetale konnte die Bildung des TMS-Silylenolethers in keinem Fall beobachtet werden. Somit sind α,β -ungesättigte Ester keine geeigneten Substrate zur Fluorierung in α -Position. Diese Ergebnisse zeigen jedoch auch, dass die Esterfunktion von dieser Methode toleriert wird. Auch das vinyloge Lactam ließ sich mit dieser Methode nicht in den entsprechenden Silylenolether überführen.

Als letztes sollte hier noch die Umsetzung von Chalkon (**115**) unter diesen Bedingungen getestet werden (Tabelle 3.1.5).

Tabelle 3.1.5: Fluorierung von **115** bei verschiedenen Bedingungen.

c1ccccc1C(=O)/C=C/c2ccccc2 (115)
 $\xrightarrow[\text{ii) 1 \u00c4q. 27, T, t}]{\text{i) Pyridin, TMSOTf, MeCN, -30 }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT, 70 min - 4 h}}$
c1ccccc1C(=O)C(F)=C/c2ccccc2 (116)

iii) DBU, 40 °C, 30 min

Eintrag	TMSOTf, Pyridin	27	T	t [d]	Ausbeute 116 [%]
1	3.1 Äq.	27a	RT	2	0
2	1.5 Äq. ^[a]	27c	RT \rightarrow 40 °C	5	41

^[a] Nach 3 d wurde nochmals 1.5 Äq. TMSOTf zugegeben.

Während es bei dem Enon **105** zu keiner Reaktion kam, wurde beim Chalkon (**115**) eine wei-

3 Hauptteil

tere Nebenreaktion beobachtet. Hier fand nicht nur die Reaktion von BF_4^- mit TMSOTf zu BF_3 und TMSF statt, sondern anschließend auch noch die Reaktion von BF_3 mit TMSOTf zu BF_2OTf . Dies war im ^{19}F -NMR-Spektrum (Abbildung 3.1.13) zu erkennen und ist eine bekannte Reaktion, die bereits von der Arbeitsgruppe um Aggarwal berichtet wurde.^[200]

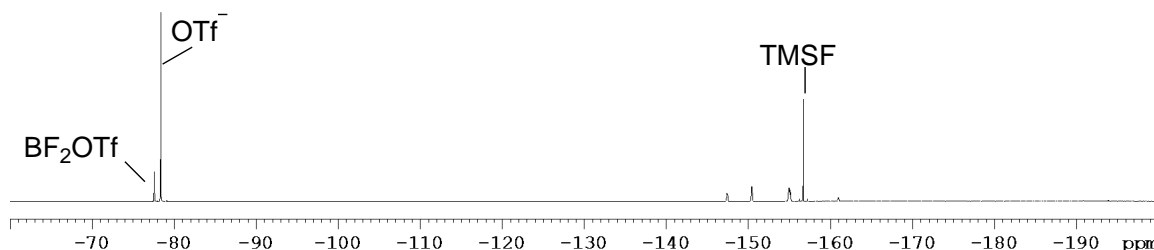


Abbildung 3.1.13: ^{19}F -NMR-Spektrum der Umsetzung von Chalkon (**115**) mit Selectfluor (**27a**).

Um diese Nebenreaktion zu unterbinden, wurde diese Reaktion gemäß Tabelle 3.1.1 Eintrag 15 auch mit dem Selectfluorbis(triflat) (**27c**) und mit je 1.5 Äquivalenten Pyridin und TMSOTf durchgeführt (Abbildung 3.1.14 b). Nach drei Tagen waren im ^{19}F -NMR-Spektrum Spuren des fluorierten Zwischenprodukts und von TMSF zu detektieren. Um einen besseren Einblick in die Reaktion zu erhalten, wurde eine kleine Teilmenge entnommen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen (Abbildung 3.1.14 c). Aus diesem wurde ersichtlich, dass kein Silylenolether mehr vorhanden war und deshalb wurden nochmals 1.5 Äquivalente TMSOTf zur Reaktionslösung gegeben. Des Weiteren ist zu erkennen, dass sich zwei Diastereomere gebildet haben. In einem Diastereomer liegt das 2-H-Signal bei 6.09 ppm und hat eine $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante von 5.35 Hz sowie eine $^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplungskonstante von 45.26 Hz. In dem zweiten Diastereomer liegt ein Teil des 2-H-Signals bei 6.75 ppm und hat eine $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstante von 3.36 Hz und der andere Teil des Signal liegt unter dem Multipllett bei 6.55-6.60 ppm, aus diesem Grund ist auch keine Bestimmung der $^2J_{\text{H,F}}$ -Kopplungskonstante möglich. Die 3-H-Signale der beiden Diastereomere bilden ein Multipllett bei 6.65-6.68 ppm und 6.55-6.60 ppm. Die beiden Diastereomere liegen in einem 1.00/0.70 Verhältnis zu einander vor. Dieses Verhältnis stimmt mit dem aus dem ^{19}F -NMR-Spektrum ermittelten überein (Abbildung 3.1.14 d, Signale bei -190.8 ppm und -194.0 ppm mit einem Verhältnis von 1.00/0.77). Eine Zuordnung der Diastereomere war nicht möglich.

Innerhalb zwei weiterer Tage steigerte sich der Umsatz nochmals, bis dieser wieder stagnierte. Nun wurde die Reaktion aufgearbeitet und im ^1H -NMR-Spektrum wurde ein Produkt **116**

3 Hauptteil

zu Edukt **115**-Verhältnis von 1.50 zu 1.00 bestimmt. Das Produkt **116** konnte in 41% Ausbeute erhalten werden.

Um einen genaueren Einblick in diese Reaktion zu erhalten, wurde auch diese vollständig in deuteriertem Acetonitril mit je drei Äquivalenten TMSOTf und Pyridin bei 40 °C durchgeführt. Die Beobachtungen sind identisch zu denen aus Eintrag 2 und erst nach 11 Tagen wurde vollständiger Umsatz festgestellt. Aus diesem Grund wurden Chalkon (**115**) und seine Derivate als wenig geeignete Edukte für diese Methode nicht weiter untersucht.

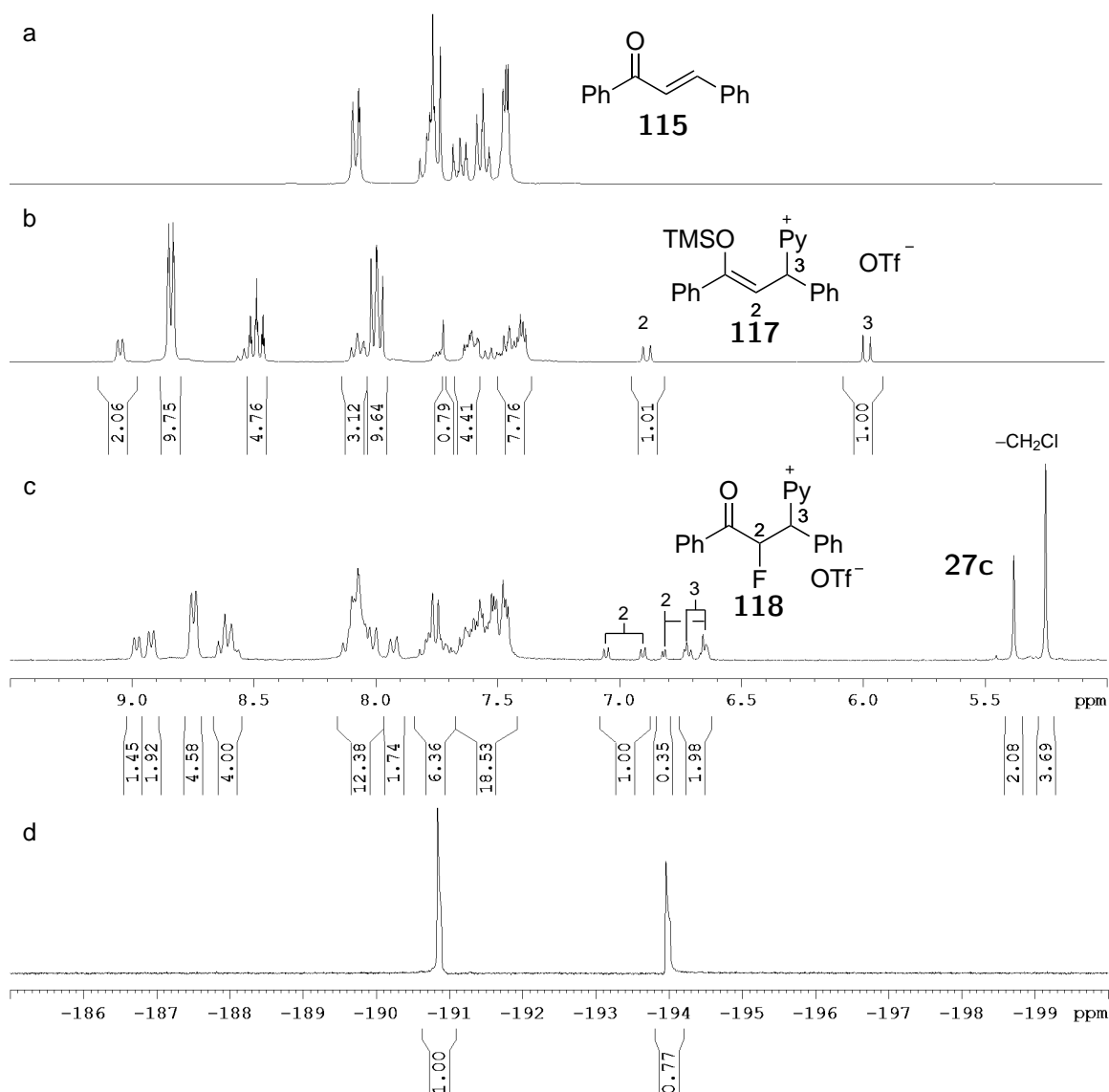


Abbildung 3.1.14: a: ^1H -NMR-Spektrum von Chalkon (**115**). b: ^1H -NMR-Spektrum des Silylenol ethers **117**. c: ^1H -NMR-Spektrum der Fluorierung nach 3 Tagen. d: ^{19}F -NMR-Spektrum zu c.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die ausgearbeitete Methode nur Stickstoff- und

3 Hauptteil

Phosphornukleophile in Kombination mit Silyltriflaten geeignet waren, um α,β -ungesättigte Ketone in die entsprechenden Silylenolether zu überführen. Diese ließen sich mit Selectfluor (**27**) elektrophil fluorieren, wohingegen NFSI (**29**) und elementares Fluor zwar auch fluorierten, aber dann mit schlechteren Umsätzen. Im Falle von Fluor wurden auch viele nicht identifizierte Nebenprodukte gebildet. Andere Fluorierungsmittel waren für diese Methode ungeeignet und führten zu keinem Umsatz. Des weiteren konnte gezeigt werden, dass das Anion des Selectfluor (**27**) von entscheidender Wichtigkeit ist, da dieses im Falle von BF_4^- und PF_6^- mit dem Silyltriflaten oder den Silylenolethern reagieren kann und es somit zu einer unvollständigen Fluorierung kommt. Bei der anschließenden Eliminierung stellte sich heraus, dass sich nur Stickstoffnukleophile eliminieren lassen und Phosphornukleophile ungeeignet sind.

Mit dieser Methode ließen sich viele (a)cyclische Enone umsetzen, wobei es bei der Darstellung von **82**, **95** und **102** zur Fluorierung in α' -Position als Nebenreaktion kam und im Falle von **102** zur α,α' -Difluorierung. Im Falle eines sterisch anspruchsvollen Restes in β -Position kommt es zu Ausbeuteeinbußen und im Falle von β,β disubstituierten Molekülen wird kein Silylenolether gebildet.

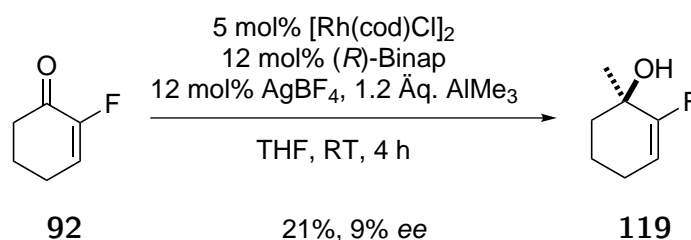
Diese Methode eignet sich sehr gut, um α -Fluorenone darzustellen, da mit dieser Methode sowohl cyclische als auch acyclische Substrate eingesetzt werden können, wohingegen mit den Methoden aus den Arbeitsgruppen um Percy (Schema 3.1.4), Pannecouke (Schema 3.1.6), Nevado und Gouverneur (beide Schema 3.1.11) nur acyclische Substrate umgesetzt werden können. Zudem müssen keine Übergangsmetallkatalysatoren eingesetzt werden wie bei den Methoden aus den Arbeitsgruppen um Pannecouke, Shimizu (Schema 3.1.10), Nevado und Gouverneur oder giftige Selenverbindungen wie bei der Methode der Arbeitsgruppe um Tomoda (Schema 3.1.7). Außerdem wird für die hier vorgestellte Methode kein elementares Fluor benötigt, wie bei der Methode der Arbeitsgruppe um Rozen (Schema 3.1.9). Da nicht jeder Arbeitskreis eine Apparatur besitzt, um mit elementarem Fluor zu arbeiten, ist die hier vorgestellte Methode somit universeller einsetzbar. Die Methode aus den Arbeitsgruppen um Zhu, Liu und Wang (Schema 3.1.5) ist eine bessere Methode, um das 2-Fluorcyclohept-2-enon darzustellen (69%) als die hier vorgestellte Methode (33%), dafür konnten mit der Methode nach Zhu, Liu und Wang keine kleineren Ringgrößen dargestellt werden und es kommt zu Problemen bei der Regioselektivität, wenn Ketone eingesetzt wer-

3 Hauptteil

den, die über zwei unterschiedliche aber enolisierbare Reste verfügen. Dafür lassen sich mit dieser Methode keine α,β -ungesättigten α -Fluorester herstellen, wie bei den Methoden von Roozen, Tomada und und Percy, was aber im Umkehrschluss wiederum heißt, das α,β -ungesättigte Ester eine funktionelle Gruppe sind, die von dieser Methode toleriert werden.

3.1.3 Asymmetrische Additionen an 2-Fluorenone

Im Rahmen der von mir betreuten Bachelorarbeiten von C. Arend und N. Eizenhöfer wurden bereits erste Additionsreaktionen an das 2-Fluorcyclohex-2-enon (**92**) durchgeführt.^[201,202] So wurde bereits gezeigt, dass die asymmetrische Rhodium-Binap-katalysierte 1,2-Addition von Trimethylaluminium (Schema 3.3.7, Seite 80) an das Enon **92** lediglich in 21% Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuß von 9% verläuft (Schema 3.1.16).^[202] Da dieses Ergebnis nicht zufriedenstellend war, wurden weitere asymmetrische Additionsreaktionen untersucht.

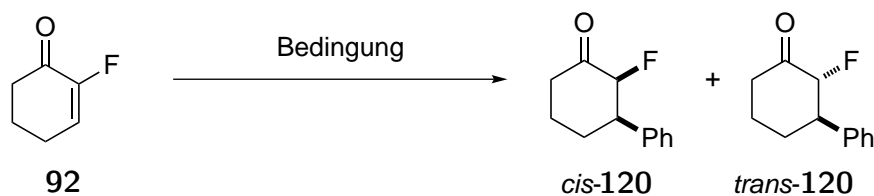


Schema 3.1.16: 1,2-Addition an das 2-Fluorenon **92**.^[202]

Als nächstes wurde das Enon **92** in einer klassischen Hayashi-Miyaura-Reaktion mit Phenylboronsäure (Tabelle 3.1.6, Eintrag 1) eingesetzt, jedoch wurde kein Umsatz detektiert.^[202–205] Bei der asymmetrischen Rhodium-Binap-katalysierten 1,4-Addition von Phenylzinkchlorid wurde das Produkt **120** in 10% Ausbeute (99% *ee*, *dr cis-120/trans-120* 3:1) gebildet (Eintrag 2).^[202,206] Da die Ausbeute bei dieser Reaktion noch nicht zufriedenstellend war, wurde schließlich die asymmetrische Rhodium-Binap-katalysierte 1,4-Addition von Aryltitanaten untersucht (Eintrag 3).^[201,207] Hierbei konnte das Produkt **120** in 64% Ausbeute (98% *ee*, *dr cis-120/trans-120* 6:1) isoliert werden.

3 Hauptteil

Tabelle 3.1.6: 1,4-Additionen an das 2-Fluorenon **92**.^[201,202]



Bedingung: A: 1.5 mol% [Rh(cod)OH]₂, 3.6 mol% (S)-Binap, 2.5 Äq. PhB(OH)₂
 1,4-Dioxan/H₂O (10:1), 40 °C, 21 h
 B: 5 mol% [Rh(cod)Cl]₂, 12 mol% (S)-Binap, 1.1 Äq. PhZnCl
 THF, -15 °C, 20 h
 C: 1.6 mol% [Rh(cod)Cl]₂, 3.3 mol% (R)-Binap, 1.6 Äq. Li[TiPh(OⁱPr)₄]
 2.0 Äq. TMSCl, THF, 6 → 13 °C, 1.5 h

Eintrag	Bedingung	Ausbeute	<i>ee</i> ^[a]	<i>dr</i> ^[b] (<i>cis:trans</i>)
1	A	—	—	—
2	B	10% ^[c]	99%	3:1
3	C	64% ^[d]	98%	6:1

^[a] Bestimmung mittels Gaschromatographie. ^[b] Bestimmung mittels ¹⁹F-NMR-Spektroskopie. ^[c] Bestimmung mittels Gaschromatographie mit Mesitylen als Standard. ^[d] Isolierte Ausbeute.

Wie in diesem Abschnitt gezeigt wurde, eignen sich 2-Fluorenone für die Methodenentwicklung im Bereich der asymmetrischen 1,4-Additionsreaktionen („proof of principle“). Diese ließe sich dann auf alle hier dargestellten 2-Fluorenone anwenden.

3.2 Versuche zur asymmetrische Trifluormethylierung

Enantiomerenreine Medikamente, die eine Trifluormethylgruppe aufweisen, wie Efavirenz (**3**, Abbildung 1.1.1), CJ-17,493 (**121**), ZK 216348 (**122**) und Fluoroartemisinin (**123**), gewinnen immer mehr an Bedeutung (Abbildung 3.2.1).

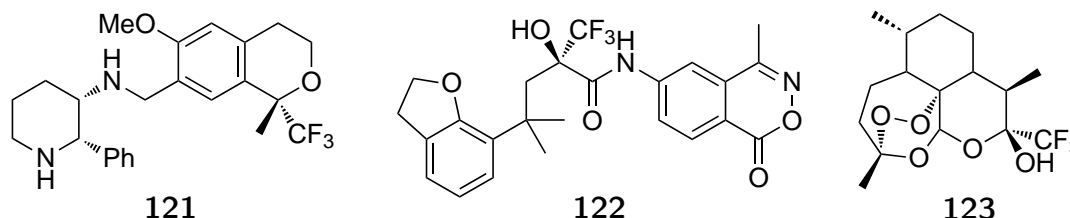
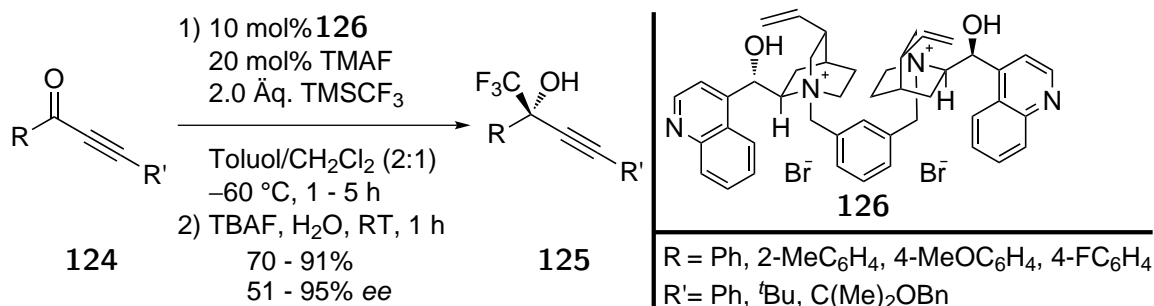


Abbildung 3.2.1: CJ-17,493 (**121**), ZK 216348 (**122**) und Fluoroartemisinin (**123**).

CJ-17,493 (**121**) ist ein Antagonist des Neuropeptids Substanz P, welches unter anderem Depressionen und Angstzustände herbeiführen kann.^[208] ZK 216348 (**122**) ist ein Glucocorticoidrezeptor-Agonist und Fluoroartemisinin (**123**) gehört zu einer vielversprechenden Klasse von Wirkstoffen, die gegen Malaria eingesetzt werden können.^[209,210]

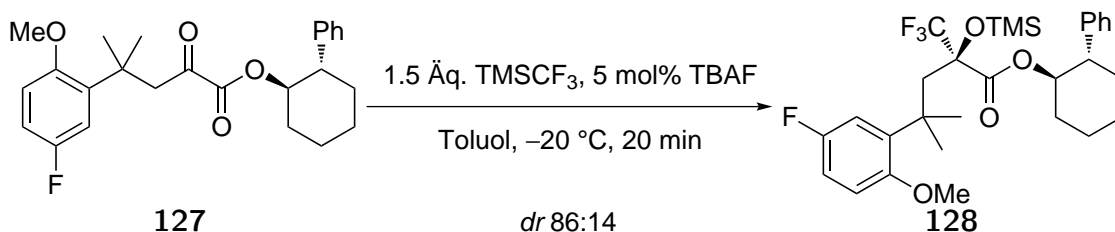
3.2.1 Stand der Synthese

Eine Möglichkeit zur asymmetrischen Trifluormethylierung von Carbonylen ist die Cinchona-Alkaloid-katalysierte Variante.^[211–213] Im Jahre 2010 publizierte die Arbeitsgruppe um Shibata eine Methode, um Alkynylketone **124** in Gegenwart des *bis*-Cinchona-Alkaloids **126**, TMSCF₃ (**45**) und Tetramethylammoniumfluorids (TMAF) in die trifluormethylierten Propargylalkohole **125** zu überführen (Schema 3.2.1).^[212] Das *bis*-Cinchona-Alkaloid **126** bildet mit dem Fluoridion des TMAF ein chirales Kontaktionenpaar, dieses koordiniert an das Siliziumatom des Ruppert-Prakash-Reagenzes (**45**) und erzeugt so ein chirales Trifluormethylierungsmittel. Dabei lassen sich sowohl elektronenarme als auch -reiche Verbindungen mit dieser Methode umsetzen und dies mit moderaten bis sehr guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen. Nicht toleriert werden Verbindungen, die ein acides Proton besitzen. Diese werden von dem Fluoridion deprotoniert und nur Spuren des Produkts **125** werden gebildet. Mit dieser Methode wurde auch ein Vorläufer von Efavirenz (**3**) in 88% Ausbeute mit 50% *ee* dargestellt.^[213]



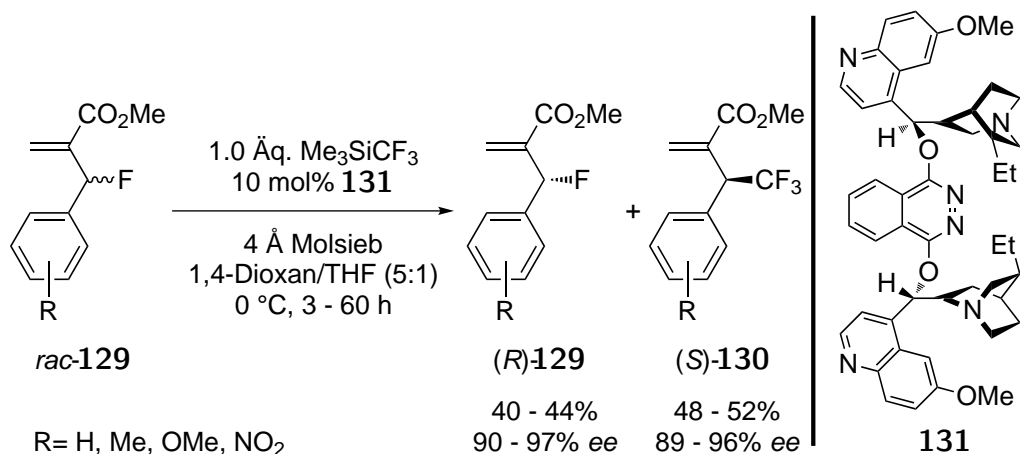
Schema 3.2.1: Asymmetrische Cinchona-Alkaloid-katalysierte Trifluormethylierung.^[212]

Eine andere Methode ist die auxiliarkontrollierte Trifluormethylierung (Schema 3.2.2). Die Diastereomerenverhältnisse, die mit dieser Methode erzielt werden, sind sehr gut.^[214–216] In Schema 3.2.2 ist die auxiliarkontrollierte Trifluormethylierung nach Song et al. zur Darstellung eines ZK 216348-Derivat-Vorläufers **128** gezeigt.^[214]



Schema 3.2.2: Auxiliarkontrollierte nukleophile Trifluormethylierung eines ZK 216348-Derivat-Vorläufers **128**.^[214]

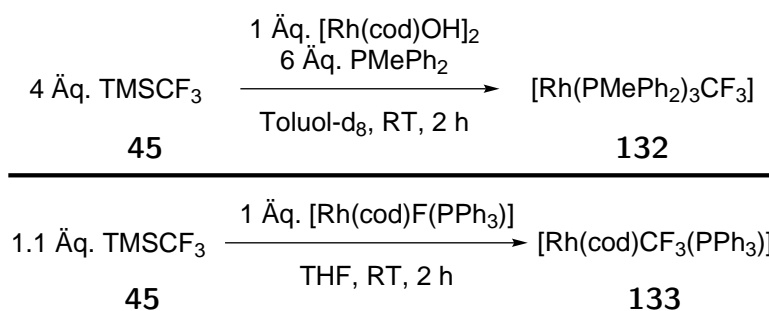
Eine letzte Möglichkeit zur asymmetrischen Trifluormethylierung ist ein Beispiel aus der Arbeitsgruppe von Shibata, der wie kein anderer wusste, das Thema der fluorierten und trifluormethylierten Verbindungen zu verbinden. Bei dieser Methode wurden Allylfluoride **129** mit dem Ruppert-Prakash-Reagenz (**45**) und dem *bis*-Cinchonaalkaloid **131** in einer kinetischen Racematspaltung zu den allylischen Trifluormethylverbindungen **130** umgesetzt (Schema 3.2.3).^[217] Dabei konnten sowohl die allylischen Trifluormethylverbindungen **130** als auch die verbleibenden Allylfluoride **129** mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen erhalten werden. Es wird ein Mechanismus postuliert, in dem TMSCF₃ (**45**) als fluorophile Lewis-Säure über das Siliziumatom an das Fluoratom des Allylfluorides **129** koordiniert und es so zur Aktivierung der C-F-Bindung kommt. Das *bis*-Cinchonaalkaloid **131** reagiert bevorzugt mit (*S*)-**129** in einer S_N2'-Reaktion unter Abspaltung des Fluorids und Bildung des TMSF(CF₃)-Anions. Dieses Anion reagiert wiederum in einer S_N2'-Reaktion mit dem *bis*-Cinchonaalkaloidaddukt zum Produkt **130**.



Schema 3.2.3: Racematspaltung des Allylfluorides **129** mit TMSCF_3 (**45**).^[217]

3.2.2 Eigene Arbeiten zur asymmetrischen Trifluormethylierung

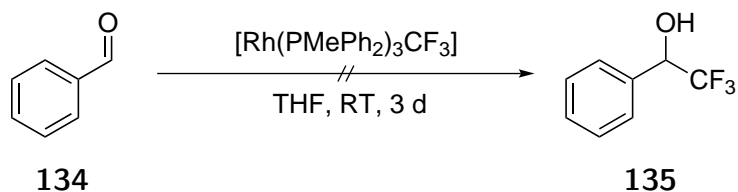
Um eine asymmetrische Trifluormethylierung zu bewerkstelligen, wurden mehrere Ansätze verfolgt. Als Erstes wurde untersucht, ob Übergangsmetall-Trifluormethyl-Komplexe mögliche Trifluormethylierungsmittel sind. Die Darstellung von Übergangsmetall-Trifluormethyl-Komplexen ist in der Literatur beschrieben.^[218–224] Die Arbeitsgruppe um Bautista synthetisierte z.B. die Rhodium-Trifluormethyl-Komplexe **132** und **133** mit TMSCF_3 (**45**).^[219,220]



Schema 3.2.4: Synthesen der Rhodium-Trifluormethyl-Komplexe **132** und **133**.^[219,220]

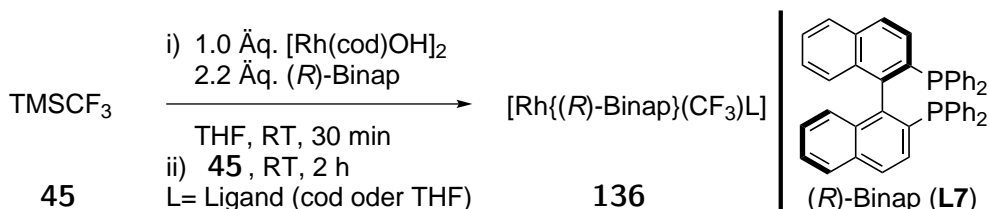
In dieser Arbeit wurde der Rhodium-Trifluormethyl-Komplexe **132** nach der Literaturvorschrift synthetisiert und mit Benzaldehyd (**134**) versetzt. Bei dieser Reaktion fand kein Umsatz von **132** statt (Schema 3.2.5).

3 Hauptteil



Schema 3.2.5: Versuchte Umsetzung von Benzaldehyd (**134**) mit dem Komplex **132**.

Zeitgleich wurde aus (*R*)-Binap (**L7**) und dem $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ -Komplex der literaturbekannte $[\text{Rh}\{(\text{R})\text{-Binap}\}\text{OH}]_2$ -Komplex gebildet. Dieser wurde anschließend mit TMSCF_3 (**45**) umgesetzt (Schema 3.2.6).^[225] Der daraus entstehende chirale Rhodium-Trifluormethyl-Komplex sollte für asymmetrische Trifluormethylierungen eingesetzt werden.



Schema 3.2.6: Versuchte Synthese des chiralen Rhodium-(I)-Trifluormethyl-Komplexes **136**.

Ob bei dieser Synthese der entsprechende $[\text{Rh}\{(\text{R})\text{-Binap}\}(\text{CF}_3)\text{L}]$ -Komplex **136** gebildet wurde, kann nicht mit Gewissheit gesagt werden. Im ^{19}F -NMR-Spektrum (Abbildung 3.2.2) ist nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur ein Dublett von Dublett von Dublett bei -8.90 ppm, mit einer Kopplungskonstante von 47.7 Hz (Hinweis auf eine $^3J_{\text{PF},\text{trans}}$ -Kopplung, vgl. Tabelle 3.2.1 Eintrag 1, 2 und 4), einer Kopplungskonstante von 19.4 Hz (möglicherweise eine $^3J_{\text{PF},\text{cis}}$ -Kopplung) und einer Kopplungskonstante von 17.4 Hz (vielleicht eine $^2J_{\text{RhF}}$ -Kopplung) zu erkennen.^[219]

Tabelle 3.2.1: ^{19}F -NMR-Daten ausgewählter Rhodium-Trifluormethyl-Komplexe.

Eintrag	Komplex	δ [ppm]	$^2J_{\text{RhF}}$ [Hz]	$^3J_{\text{PF}}$ [Hz]	Lit.
1	$[\text{Rh}(\text{PMePh}_2)_3(\text{CF}_3)]$ (132)	-5.4 ddt	16.4	46.7 (<i>trans</i>) 23.5 (<i>cis</i>)	[219]
2	$[\text{Rh}(\text{PMe}_2\text{Ph})_3(\text{CF}_3)]$	-5.1 ddt	18.5	48.5 (<i>trans</i>) 24.1 (<i>cis</i>)	[219]
3	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{CF}_3)(\text{PPh}_3)]$ (133)	-17.3 dd	19.0	21.4 (<i>cis</i>)	[220]
4	<i>trans</i> - $[\text{Rh}(\text{CNXy})_2(\text{CF}_3)(\text{PPh}_3)]$	-5.7 dd	26.0	46.2 (<i>trans</i>)	[220]
5	$[\text{Rh}(\text{CNXy})_2(\eta^2\text{-O}_2)(\text{CF}_3)(\text{PPh}_3)]$	-18.9 dd	10.4	68.9 (<i>trans</i>)	[220]

Xy = 2,6-Dimethylphenyl

3 Hauptteil

Da sich zu diesem Zeitpunkt wenig von dem $[\text{Rh}\{(R)\text{-Binap}\}(\text{CF}_3)\text{L}]\text{-Komplex}$ gebildet hatte, konnten im ^{31}P -NMR-Spektrum keine neuen Phosphorsignale beobachtet werden. Deshalb wurde die Reaktion weitere 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Dies führte aber nicht, wie gewünscht, zu mehr Umsatz zu dem beschriebenen $[\text{Rh}(R)\text{-Binap}(\text{CF}_3)\text{L}]\text{-Komplex}$, sondern zur Bildung zweier anderer Produkte. Im ^{19}F -NMR-Spektrum ist eine neue Verbindung zu erkennen mit einem Dublett von Dublett bei -18.21 ppm mit Kopplungskonstanten von 49.2 Hz (mögliche $^3J_{\text{PF},\text{trans}}$ -Kopplung) und von 23.2 Hz (mögliche $^2J_{\text{RhF}}$ -Kopplung). Hierbei könnte es sich um einen weiteren quadratisch planaren Rhodium-Trifluormethyl-Komplex handeln. Das andere Produkt erzeugt ein Dublett von Dublett von Dublett bei -18.73 ppm mit einer Kopplungskonstante von 71.2 Hz (mögliche $^3J_{\text{PF},\text{trans}}$ -Kopplung, vgl. Eintrag 5) und 2×10.6 Hz (mögliche $^3J_{\text{PF},\text{cis}}$ - und $^2J_{\text{RhF}}$ -Kopplung). Dies würde für einen oktaedrischen Rhodium-Trifluormethyl-Komplex sprechen. Nach weiteren 5 d Rühren bei Raumtemperatur verschwand das Signal bei -18.21 ppm. Die Reaktion wurde zu diesem Zeitpunkt abgebrochen.

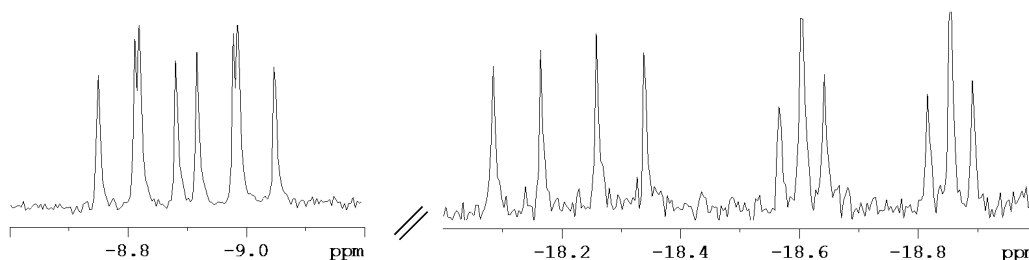


Abbildung 3.2.2: Relevante Ausschnitte des ^{19}F -NMR-Spektrum zu Schema 3.2.6 nach 17 h.

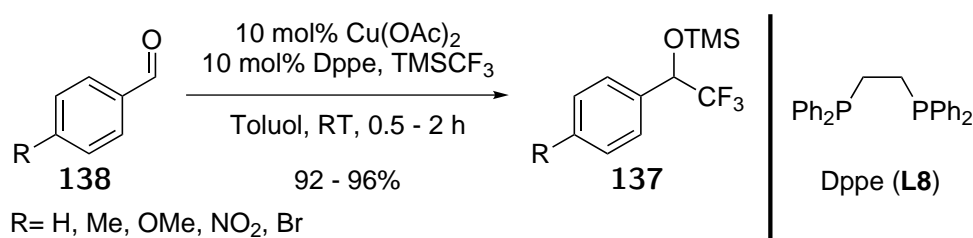
Dieser Versuch wurde wiederholt, um ein aussagekräftigeres ^{31}P -NMR-Spektrum des Rhodium-Trifluormethyl-Komplexes, der sich nach 5 h gebildet hatte, zu messen. Bei der Versuchsdurchführung wurde zeitgleich zum Ruppert-Prakash-Reagenz (**45**) aus Versehen auch noch Benzaldehyd (**134**) zugegeben. Bei diesem Versuch zeigte sich dann, dass ein Vorbilden eines Rhodium-Trifluormethyl-Komplexes nicht nötig war und es auch so zur Produktbildung kam. Nach 18 h wurde dieser Versuch abgebrochen und das Produkt **137** wurde in 14% Ausbeute und mit einem vermeintlichen Enantiomerenüberschuss von 8% erhalten (Tabelle 3.2.2 Eintrag 4). Zu diesem Zeitpunkt wurde der Enantiomerenüberschuss noch aus dem entsprechenden entschützten Alkohol **135** bestimmt, bei der Entschützung muss sich hier eine Verunreinigung gebildet haben, die genau die selbe Retentionszeit aufweist, wie ein Enantiomer des Produkts **135**, sodass ein falscher Enantiomerenüberschuss bestimmt wurde. Dieser

3 Hauptteil

war zwar mit 8% sehr niedrig, ließ sich zu diesem Zeitpunkt aber dadurch erklären, dass das nach der Übertragung des „Trifluormethylanions“ entstandene Alkoholat als Initiator für das TMSCF_3 (**45**) dienen könnte und so eine Hintergrundreaktion möglich wäre. Im späteren Verlauf der Arbeit wurde dann der Enantiomerenüberschuss anhand des geschützten Alkohols **137** bestimmt. Hierbei stellte sich heraus, dass es sich um ein Racemat handelte.

Nach diesen Experimenten wurden die Versuche zur asymmetrischen Trifluormethylierung mittels chiraler Trifluormethyl-Komplexe eingestellt und die chirale Lewis-Säure-katalysierte Trifluormethylierung untersucht.

Wie in der Einleitung erwähnt, gibt es mehrere Möglichkeiten, um eine nukleophile Trifluormethylierung mit dem Ruppert-Prakash-Reagenz (**45**) zu initiieren. Eine davon ist die Initiierung durch Lewis-Säuren. Die Ersten, die von einer Lewis-Säure-katalysierten Trifluormethylierung berichteten, war die Arbeitsgruppe um Shibata im Jahre 2006 (Schema 3.2.7).^[121]

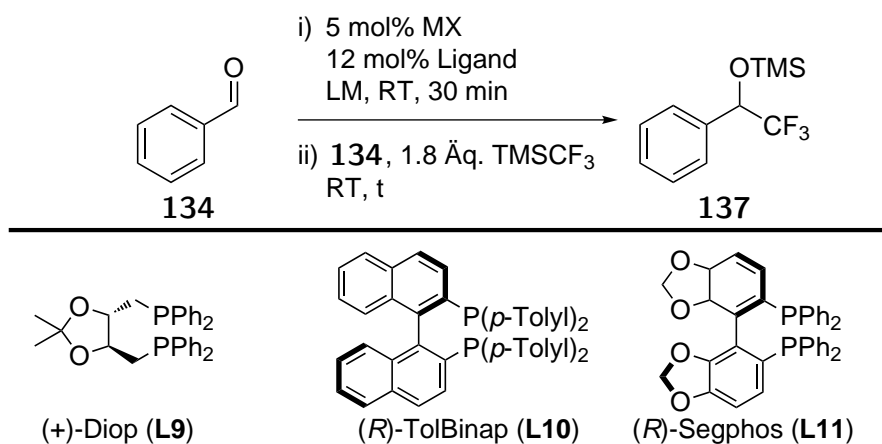


Schema 3.2.7: Lewis-Säure-katalysierte Trifluormethylierung.^[121]

In dieser Arbeit wurde der Einsatz von chiralen Lewis-Säuren untersucht und es wurden verschiedene chirale Liganden und Metallsalze/-komplexe getestet. Als Testsubstrat wurde Benzaldehyd (**134**) verwendet, da dieser ein schwer flüchtiger Aldehyd ist und sowohl das entsprechende trifluormethylierte TMS-geschützte Addukt **137** als auch das entschützte Produkt **135** literaturbekannt sind. Des Weiteren hat Benzaldehyd (**134**) den Vorteil, dass man durch Variation der Substituenten am Aromaten den Einfluss von elektronischen und sterischen Effekten, sowie die Toleranz von funktionellen Gruppen sehr einfach untersuchen kann. Des Weiteren wurden Ketone, wie Acetophenon (**141**), oder auch α,β -ungesättigte Aldehyde/Ketone getestet. Bei Letzteren kann eine konkurrierende 1,4-Addition fast ausgeschlossen werden, da das Trifluormethylanion ein sehr hartes Nukleophil ist und es deshalb nur wenige Beispiele für eine 1,4-Addition gibt (vgl. Schema 1.4.2).^[112,226] Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

3 Hauptteil

Tabelle 3.2.2: Versuche zur asymmetrischen Trifluormethylierung.



Eintrag	MX	Ligand	LM	t	Ausbeute ^[a]	ee ^[b]
1	Cu(OAc) ₂	Dppe (L8)	Toluol	2 h	90% ^[c]	rac.
2	Cu(OAc) ₂	(+)-Diop (L9)	Toluol	18 h	—	—
3	Cu(OAc) ₂	(<i>R</i>)-Binap (L7)	Toluol	18 h	—	—
4	[Rh(cod)OH] ₂	(<i>R</i>)-Binap (L7)	THF	24 h	14% ^[c]	rac.
5	[Rh(cod)OH] ₂	(<i>R</i>)-Binap (L7)	THF	24 h ^[d]	— ^[e]	—
6	[Rh(cod)Cl] ₂	(<i>R</i>)-Binap (L7)	THF	44 h	11%	rac.
7	[Rh(cod)OMe] ₂	(<i>S</i>)-Binap	THF	45 h	73%	rac.
8	[Rh(cod)OMe] ₂	—	THF	3 d	— ^[e]	—
9	[Rh(cod)OMe] ₂	(<i>R</i>)-TolBinap (L10)	THF	45 h	quant.	rac.
10	[Rh(cod)OMe] ₂	(<i>R</i>)-Segphos (L11)	THF	45 h	quant.	rac.
11	[Rh(cod)OMe] ₂	(<i>R</i>)-Binap (L7)	THF	44 h	— ^[e, f]	—
12	[Rh(cod)OMe] ₂	(<i>R</i>)-Binap (L7)	THF	44 h	— ^[e, g]	—
13	AgF	(<i>R</i>)-Binap (L7)	THF	18 h	88%	rac.
14	Pd(OAc) ₂	(<i>R</i>)-Binap (L7)	THF	70 h	39%	rac.
15	Co(OAc) ₂ · 4 H ₂ O	(<i>R</i>)-Binap (L7)	THF	22 h	—	—
16	[IrCl(coe) ₂] ₂	(<i>R</i>)-Binap (L7)	THF	2 h	quant.	rac.

^[a] Bestimmt durch Gaschromatographie mit Diphenylmethan als Standard. ^[b] Enantiomerenüberschüsse wurde mittels Gaschromatographie bestimmt. ^[c] Isolierte Ausbeute. ^[d] Reaktion wurde bei 50 °C durchgeführt. ^[e] Kein Umsatz. ^[f] K[B(OMe)₃CF₃] (**139**) wurde als Trifluormethylierungsmittel eingesetzt. ^[g] K[BF₃CF₃] (**140**) wurde als Trifluormethylierungsmittel eingesetzt.

Als Testreaktion wurde gemäß Eintrag 1 die Lewis-Säure-katalysierte Trifluormethylierung aus Schema 3.2.7 durchgeführt und das Produkt **137** in 90% Ausbeute erhalten. Dieses Ergebnis stimmt sehr gut mit dem der Arbeitsgruppe um Shibata überein. Nach Eintrag 2 wurde der achirale Dppe-(**L8**)-Ligand durch den chiralen (+)-Diop-(**L9**)-Liganden ersetzt, um so das enantiomerenreine Produkt **137** zu erhalten. Bei dieser Reaktion kam es auch nach 18 h

3 Hauptteil

zu keinem Umsatz. Nach Eintrag 3 wurde (*R*)-Binap (**L7**) als chiraler Ligand verwendet, aber auch hier kam es nach 18 h zu keinem Umsatz. Da chirale Kupferkomplexe nicht aussichtsreich erschienen, wurde der oben besprochene Rhodium-Komplex weiter untersucht (Eintrag 4).

Da die Reaktion aus Eintrag 4 sehr lange dauerte, wurde diese Reaktion erneut bei 50 °C durchgeführt (Eintrag 5). Dabei kam es zu keinem Umsatz, und die Reaktion wurde in den nächsten Versuchen wieder bei Raumtemperatur durchgeführt, da eine Variation der Reaktionstemperatur nicht zielführend erschien.

Auch der Einfluss des Anions wurde untersucht. Nach Eintrag 6 wurde der $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ -Komplex und (*R*)-Binap (**L7**) verwendet und das Produkt **137** konnte in 11% als Racemat erhalten werden. Mit $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ und (*S*)-Binap wurde das Produkt **137** in 73% Ausbeute nach 45 h erhalten (Eintrag 7). Da zu diesem Zeitpunkt der Enantiomerenüberschuss noch über den entschützten Alkohol **135** bestimmt worden war und der vermeintliche Enantiomerenüberschuss in Eintrag 7 die besten Ergebnisse lieferte, wurde als nächstes sowohl der Ligand als auch das Trifluormethylierungsmittel variiert.

Nach Eintrag 8 wurde nur der $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ -Komplex eingesetzt, um herauszufinden welchen Einfluss Dienliganden auf die Reaktionszeit haben. Nach 3 d Rühren bei Raumtemperatur konnte kein Umsatz des Benzaldehyds (**134**) festgestellt werden. Da Dienliganden für diese Katalyse ungeeignet schienen, wurden andere Liganden ausprobiert. Mit (*R*)-TolBinap (**L10**, Eintrag 9) und (*R*)-Segphos (**L11**, Eintrag 10) als chiraler Ligand und $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ konnte in beiden Fällen nach 45 h quantitative Ausbeute des gewünschten Produkts **137** als Racemat erhalten werden. Da diese Ergebnisse nicht erklärbar waren, wurde zu diesem Zeitpunkt der Enantiomerenüberschuss direkt aus dem Produkt **137** und nicht mehr aus dem entsprechenden entschützten Alkohol **135** bestimmt. Dabei zeigte sich, dass das erhaltene Produkt **137** immer als Racemat gebildet worden war.

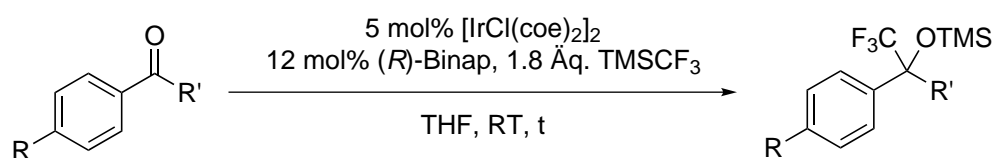
Zeitgleich zu der Variation der Liganden wurde auch die Variation des Trifluormethylierungsmittels durchgeführt, dabei sollten mit Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (**139**) und Kalium(trifluormethyl)trifluoroborat (**140**) zwei weniger reaktive Trifluormethylierungsmittel eingesetzt werden, um eine mögliche ungewollte Hintergrundreaktion zu unterdrücken. In beiden Fällen (Eintrag 11 und 12) fand auch nach 44 h keine Reaktion statt. Da sich zu diesem Zeitpunkt herausstellte, dass eine asymmetrische Trifluormethylierung nie statt gefunden hatte, wurden die chiralen Rhodium-Komplexe nicht weiter untersucht.

3 Hauptteil

Neben den Kupfer- und Rhodium-Komplexen wurden noch andere Übergangsmetall-Binap-Komplexe eingesetzt. Die Kombination aus Silberfluorid und (*R*)-Binap (**L7**) führte nach 18 h in 88% Ausbeute zum gewünschten Produkt **137** (Eintrag 13). Wurde AgF durch Pd(OAc)₂ ersetzt (Eintrag 14), so erhielt man nach 70 h nur 39% Ausbeute des Produkts **137**. Wurde Co(OAc)₂ und (*R*)-Binap (**L7**) (Eintrag 15) eingesetzt, so fand kein Umsatz statt. Nach Eintrag 16 wurde [IrCl(coe)₂]₂ mit (*R*)-Binap (**L7**) eingesetzt und es konnte nach 2 h eine quantitative Ausbeute des racemischen Produkts **137** erhalten werden.

Da zu diesem Zeitpunkt ersichtlich wurde, dass die asymmetrische nukleophile Trifluormethylierung unter diesen Bedingungen nicht möglich war, aber mit dem [IrCl(coe)₂]₂-Komplex ein potenter Initiator für die racemische nukleophile Trifluormethylierung gefunden wurde, wurden noch andere Substrate unter diesen Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 3.2.3).

Tabelle 3.2.3: Erweiterung der Substratbreite auf Ketone und Benzaldehydderivate.



Eintrag	R	R'	Edukt	t	Umsatz ^[a]
^[b]	H	H	134	2.0 h	quant.
1	H	Me	141	3.0 h	7% ^[c]
2	OMe	H	142	2.0 h	85% ^[c]
3	CF ₃	H	143	2.0 h	13% ^[d]

^[a] Bestimmung mittels Gaschromatographie mit Diphenylmethan als Standard. ^[b] Eintrag 16 aus Tabelle 3.2.2. ^[c] Nach der angegebenen Reaktionszeit fand kein weiterer Umsatz mehr statt. ^[d] Nach 41.5 h konnte der Umsatz auf 91% gesteigert werden, danach fand kein weiterer Umsatz mehr statt.

Gemäß Eintrag 1 wurde Benzaldehyd (**134**) durch das unreaktivere Acetophenon (**141**) ersetzt. Die verringerte Reaktivität des Ketons **141** gegenüber dem Aldehyd **134** machte sich auch bei dieser Reaktion bemerkbar, da nach 3.0 h nur 7% Umsatz stattgefunden hatte.

Der im Vergleich zum Benzaldehyd (**134**) elektronenreichere 4-Methoxybenzaldehyd (**142**) erzielte nach 4.0 h 85% Umsatz (Eintrag 2) und der elektronenärmere 4-Trifluormethylbenzaldehyd (**143**) nach 38.5 h 91% Umsatz (nach 4 h 13% Umsatz, Eintrag 3). Diese Ergebnisse lassen sich dadurch erklären, dass die Lewis-Säure das TMSCF₃ (**45**) zu Beginn der Re-

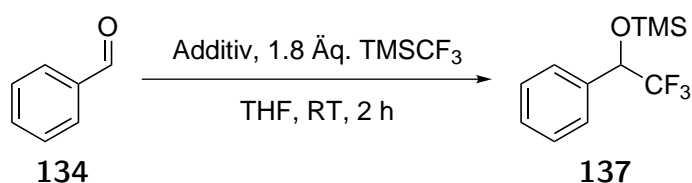
3 Hauptteil

aktion aktiviert haben muss. Nachdem die Carbonylfunktion trifluormethyliert wurde, hat dann das entstehende Alkoxid, als besserer Aktivator im Vergleich mit der Lewis-Säure, die weitere Aktivierung des TMSCF_3 (**45**) übernommen. Dadurch dass der Carbonylkohlenstoff von Benzaldehyd (**134**) stärker elektropositiv ist als der von 4-Methoxybenzaldehyd (**142**), würde dieser deshalb schneller mit einem Nukleophil reagieren. Unter diesem Gesichtspunkt müsste der 4-Trifluormethylbenzaldehyd (**143**) am reaktivsten sein, was aber nicht der Fall ist. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der nukleophile Angriff am Carbonylkohlenstoff zwar am schnellsten ablaufen sollte, doch dass das daraus entstehende Alkoholat durch die zwei elektronenziehenden Reste auch das am besten stabilisierte Alkoholat bildet. Dieses sollte somit der schlechteste Initiator/Aktivator für TMSCF_3 (**45**) sein.

Weitere Substrate wurden nicht getestet, da die nachfolgende beschriebenen Ergebnissen eine weitere Untersuchung der Lewis-Säure katalysierten Trifluormethylierung überflüssig machten.

Da der Einfluss der Lewis-Säure, wie von Shibata beschrieben, im Verlauf der Untersuchungen zunehmend angezweifelt wurde, wurde erneut der Einfluss des Anions untersucht (Tabelle 3.2.4). Hierzu sollte das Chloridion des $[\text{IrCl}(\text{coe})_2]_2$ -Komplexes durch ein nicht-nukleophiles Anion ersetzt werden, um so den Einfluss der Lewis-Säure zu ermitteln.

Tabelle 3.2.4: Untersuchungen zum Einfluß des Anions auf die Lewis-Säure-katalysierte Trifluormethylierung.



Eintrag	Additiv	Ausbeute ^[a]
1	12 mol% AgBF_4	—
2	5 mol% $[\text{IrCl}(\text{coe})_2]_2$, 12 mol% (<i>R</i>)-Binap (L7), 12 mol% AgBF_4	—
3	10 mol% $n\text{Bu}_4\text{NCl}$	quant.

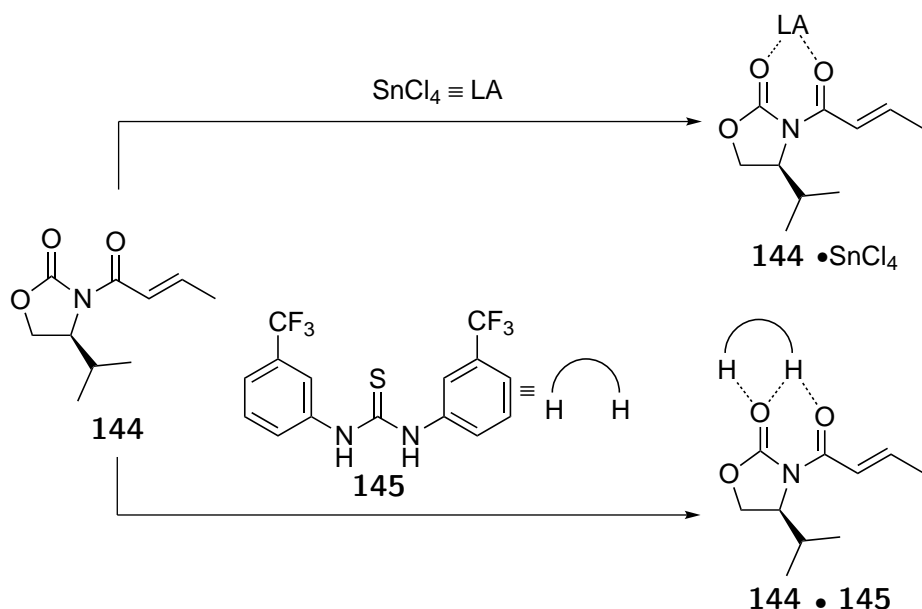
^[a] Bestimmung mittels Gaschromatographie mit Diphenylmethan als Standard.

Nach Eintrag 1 wurde die nukleophile Trifluormethylierung von Benzaldehyd (**134**) mit TMSCF_3 (**45**) in Gegenwart von AgBF_4 durchgeführt. Hierbei kam es zu keiner Reaktion. Damit war das Tetrafluoroborat ein geeignetes Anion für die Untersuchung des Einflusses

3 Hauptteil

der Lewis-Säure. In Eintrag 2 wurde der Eintrag 16 aus Tabelle 3.2.2 nochmals durchgeführt, nur dass diesmal das Chloridion mit AgBF_4 als Silberchlorid ausgefällt und *in situ* der Iridium-Tetrafluoridoborat-Komplex gebildet wurde. Auch bei dieser Reaktion kam es zu keinem Umsatz von Benzaldehyd (**134**). Daraus lässt sich schließen, dass die Lewis-Säure nie einen Einfluss auf die Reaktion gehabt hatte und die Reaktion einzig auf die Aktivierung des Ruppert-Prakash-Reagenzes (**45**) durch das Anion zurückzuführen ist. Um dies zu überprüfen, wurde nach Eintrag 3 TBACl als Chloridquelle eingesetzt und die Reaktion führte innerhalb von 2 h quantitativ zum Produkt **137**.

Neben den chiralen Lewis-Säuren sollten auch (Thio-)Harnstoffderivate getestet werden. So ist bekannt das (Thio-)Harnstoffderivate durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen z.B. ein Keton durch eine LUMO-Absenkung ebenso aktivieren können wie eine Lewis-Säure. In Schema 3.2.8 oben sieht man, wie die Lewis-Säure SnCl_4 an das 1,3-Dicarbonyl **144** koordiniert und dieses aktiviert.^[227,228] Schreiner et al. konnten mit dem Thioharnstoff **145** ebenfalls die Aktivierung des Dicarbonyls **144** nachweisen (Schema 3.2.8 unten).^[229]



Schema 3.2.8: Oben: Koordination einer Lewis-Säure an das 1,3-Dicarbonyl **144**.^[227] Unten: Koordination des von der Arbeitsgruppe Schreiner entwickelten Thioharnstoffs **145** an das Dicarbonyl **144**.^[229]

3 Hauptteil

Für die angedachte asymmetrische Trifluormethylierung sollte z.B. der chirale Thioharnstoff **146** aus der Arbeitsgruppe von Jacobsen und der chirale Harnstoff **147** aus der Arbeitsgruppe von Ricci getestet werden.^[230,231]

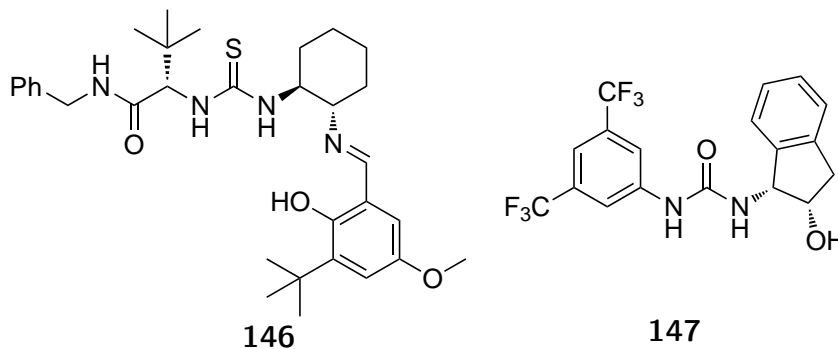
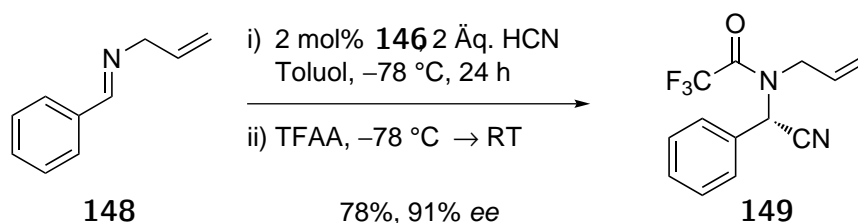


Abbildung 3.2.3: Auswahl an chiralen (Thio-)Harnstoffen aus den Arbeitsgruppen um Jacobsen und Ricci.^[230,231]

Die Arbeitsgruppe um Jacobsen setzte den Thioharnstoff **146** als Katalysator für eine asymmetrische Strecker-Reaktion ein (Schema 3.2.9).^[230] Der genaue Mechanismus ist bis jetzt noch nicht bekannt. Es wird aber angenommen, dass der Thioharnstoff **146** sowohl durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zum Iminstickstoff das Imin **148** aktiviert als auch an das Cyanid koordiniert.^[232]



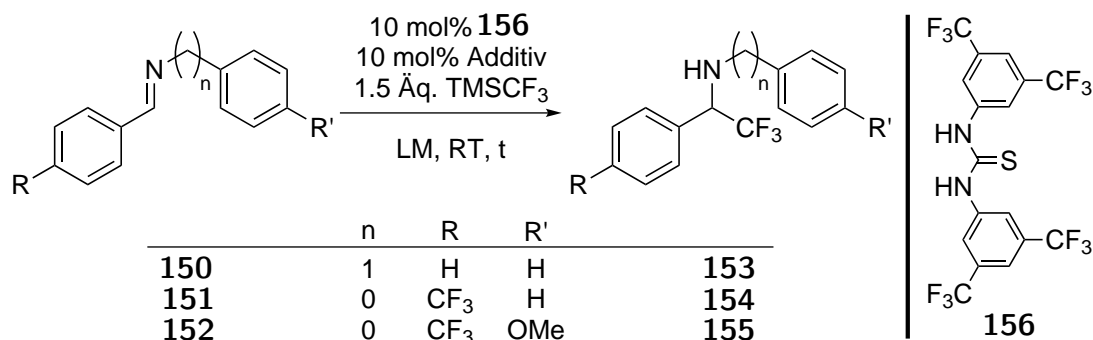
Schema 3.2.9: Asymmetrische Strecker-Reaktion mit dem Thioharnstoff **146**.^[230]

Zeitgleich zu den Versuchen zu den Lewis-Säure katalysierten nukleophilen Trifluormethylierungen wurde auch die (Thio-)Harnstoff-katalysierte Reaktion untersucht. Als Testreaktion wurde hier die Addition an das Benzylaldimin **150** und die elektronenarmen Arylaldimine **151** und **152** untersucht (Tabelle 3.2.5). Das Ruppert-Prakash-Reagenz (**45**) sollte mit gängigen Initiatoren aktiviert werden, anschließend sollte der chirale (Thio-)Harnstoff an die pentakoordinierte Siliziumspezies, bzw. das Trifluormethylanion und/oder das Imin **150** - **152** koordinieren und so eine asymmetrische Addition ermöglichen. Für die Testreaktion wurde der achirale und sehr reaktive Thioharnstoff **156** eingesetzt, dieser sollte in einem unpolaren

3 Hauptteil

Lösungsmittel wie Toluol eingesetzt werden, um eine Koordination des Thioharnstoffs an das Lösungsmittel zu vermeiden.^[233]

Tabelle 3.2.5: Versuche zur Thioharnstoff-katalysierten Trifluormethylierung.



Eintrag	Edukt	Additiv	LM	t	Umsatz ^[a]
1	150	LiOAc	Toluol	2 d	— ^[b]
2	150	LiOPh	Toluol	2 d	— ^[b]
3	150	KF	MeCN/DMF (9/1)	2 d	— ^[b]
4	151	KF	MeCN/DMF (9/1)	2 d	— ^[b]
5	152	KF	MeCN/DMF (9/1)	2 d	— ^[b]

^[a] Bestimmt mittels ¹⁹F-NMR Spektroskopie. ^[b] Kein Umsatz.

Nach Eintrag 1 wurde das Imin **150** in Gegenwart von je 10 mol% des Thioharnstoffs **156** und in diesem Fall des Aktivators LiOAc durchgeführt. Nach zwei Tagen konnte kein Umsatz zum gewünschten Produkt **153** festgestellt werden. Auch mit Lithiumphenolat als Aktivator für TMSCF₃ (**45**) konnte nach zwei Tagen kein Umsatz zum Produkt **153** festgestellt werden (Eintrag 2). Daraufhin sollte Kaliumfluorid als Aktivator für TMSCF₃ (**45**) verwendet werden. Auf Grund der schlechten Löslichkeit von KF in Toluol wurde ein Lösungsmittelwechsel von Toluol zu Acetonitril vollzogen. Um das dabei entstehende Trifluormethylanion zu stabilisieren, wurde noch 10 mol% DMF hinzugegeben. Aber auch hier fand nach zwei Tagen kein Umsatz zum Produkt **153** statt (Eintrag 3). Um einen nukleophilen Angriff am Imin-Kohlenstoff zu erleichtern, wurden die elektronenarmen Imine **151** und **152** als Edukte ausgewählt. Diese Reaktionen wurden unter den Bedingungen von Eintrag 3 durchgeführt, doch auch in diesen Experimenten konnte nach zwei Tagen kein Umsatz zu den entsprechenden Produkten **154/155** erzielt werden (Eintrag 4 und 5).

Nach diesen Versuchen wurde auch dieses Vorgehen eingestellt, da eine asymmetrische nukleophile Trifluormethylierung unter den hier gewählten Bedingungen nicht möglich erschi-

en.

Wie in diesem Kapitel gezeigt wurde, war eine Trifluormethylierung von Benzaldehyd (**134**) mit dem $[\text{Rh}(\text{PMePh}_2)_3\text{CF}_3]$ nicht möglich. Die vollständige Charakterisierung eines $[\text{Rh}(R)\text{-Binap}(\text{CF}_3)_3\text{L}]$ -Komplexes ist nicht gelungen, die ^{19}F -NMR-Spektren lassen aber auf die Bildung eines solchen Komplexes schließen.

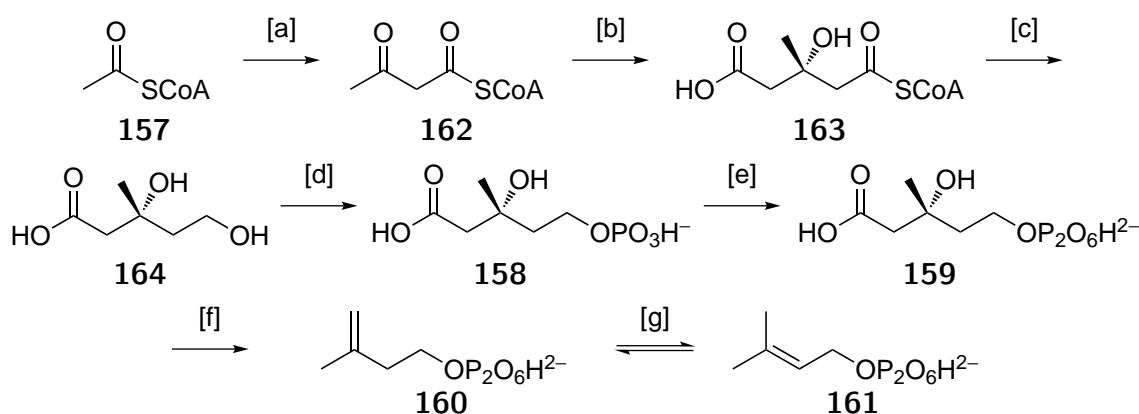
Die Ergebnisse aus der Arbeitsgruppe von Shibata, bezüglich einer Lewis-Säure katalysierten Trifluormethylierung, konnten nicht bestätigt werden. Die Reaktion von Benzaldehyd in Gegenwart von TMSCF_3 (**45**) und katalytischen Mengen $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ und Dppe (**L8**) führte zwar in nahezu Literatursausbeute zum entsprechenden Produkt **137**. Dies liegt aber nicht an der beschriebenen Aktivierung von TMSCF_3 (**45**) durch die *in situ* dargestellte Lewis-Säure $[\text{Cu}(\text{dppe})]^{2+}$ sondern daran, dass eine lösliche Acetatquelle vorhanden war. Dieses Acetat aktivierte dann das Ruppert-Prakash-Reagenz (**45**) und ermöglicht so die Reaktion zum Produkt. Dafür spricht, dass weder Kupfer noch irgendein anderes hier getestete Metall (Rh, Ir, Ag, Pd, Co) mit einem chiralen Liganden das Produkt **137** mit einem Enantiomerenüberschuss entstehen ließ. Bei diesen Versuchen stellte sich heraus, dass der *in situ* gebildete $[\text{Ir}(R)\text{-BinapCl}]$ -Komplex die nukleophile Trifluormethylierung von Benzaldehyd und seinen Derivaten initiieren kann. Dieses konnte dann in einem späteren Versuch einzig auf das Chloridion zurückgeführt werden. Ein weiterer Hinweis darauf, dass es keine Lewis-Säure-initiierte Trifluormethylierung mit TMSCF_3 (**45**) gibt, kommt aus der Arbeitsgruppe von Shibata. Diese veröffentlichten den Artikel zur Lewis-Säure-initiierte Trifluormethylierung bereits 2008 und erwähnten in diesem schon, dass in weiteren Experimenten auch chirale Liganden eingesetzt werden sollten. Es wurde aber bis heute kein weiterer Artikel publiziert, indem dies gelungen wäre.

Auch eine nukleophile Trifluormethylierung von Iminen in Gegenwart eines Initiators und dem Thioharnstoff **156** konnte unter den hier gewählten Bedingungen nicht ermöglicht werden.

3.3 Synthese des (*R*)-Mevalonolactons

3.3.1 Die (*R*)-Mevalonsäure und ihre erste Retrosynthese

Die (*R*)-Mevalonsäure (**164**) ist in der Natur ein sehr wichtiger Stoff für Eukarioten und ein wichtiger Ausgangsstoff für die Cholesterin-, Steroid- und Terpenbiosynthese. Sie wird in der Zelle über den Mevalonatweg aufgebaut (Schema 3.3.1). Dabei werden zwei Moleküle Acetyl-CoA (Acetyl-Coenzym A, **157**) zu dem β -Ketothioester **162** umgesetzt, der anschließend mit einem weiteren Molekül Acetyl-CoA (**157**) zur Carbonsäure **163** reagiert.^[234] Im nächsten Schritt wird der Thioester zum Alkohol reduziert und die (*R*)-Mevalonsäure (**164**) wird freigesetzt. Diese wird danach erst in das Monophosphat **158** und dieses dann in das Diphosphat **159** überführt. Das Diphosphat **159** wird decarboxyliert und nach der Eliminierung der Hydroxygruppe das Isopentenylidiphosphat (IPP, **160**) gebildet. Dieses kann in der Zelle zum Dimethylallyldiphosphat (DMAPP, **161**) isomerisiert werden.



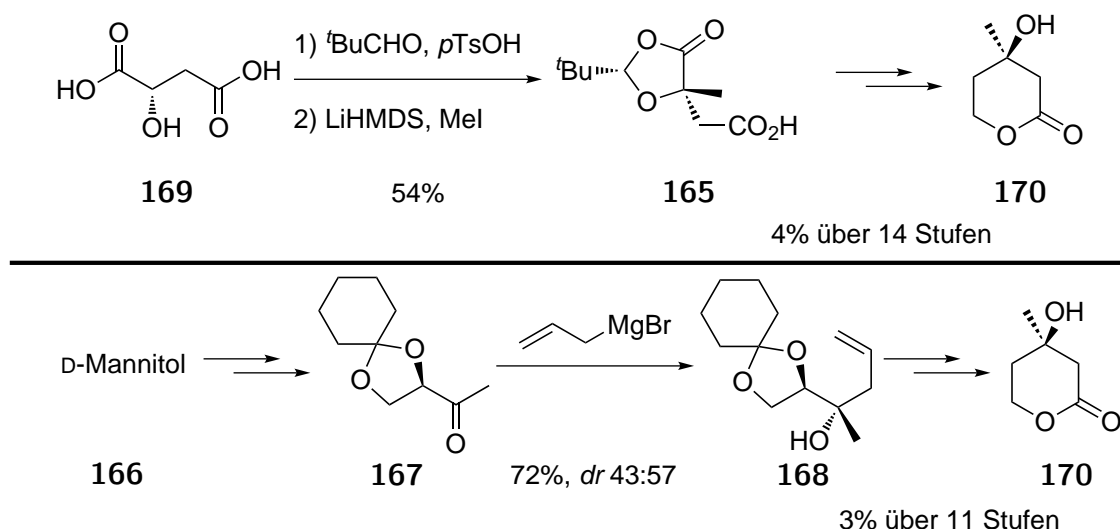
[a] Acetyl-CoA-Acetyltransferase [b] HMG-CoA-Synthase [c] HMG-CoA-Reduktase [d] Mevalonat-5-Kinase [e] Phosphomevalonat-Kinase [f] Diphosphomevalonat-Decarboxylase [g] Isopentenylpyrophosphat-Isomerase

Schema 3.3.1: Biosynthese von Isopentenylidiphosphat (IPP, **160**) und Dimethylallyldiphosphat (DMAPP, **161**) über den Mevalonatweg.^[234]

Da die (*R*)-Mevalonsäure (**164**) ein wichtiger Ausgangsstoff für zahlreiche Naturstoffe ist, gibt es auch zahlreiche Publikationen zu ihrer Totalsynthese bzw. zur Darstellung des Lactons **170**. Die meisten dieser Totalsynthesen sind racemische Synthesen.^[235–240] Zugänge zum enantiomerenreinen (*R*)-Mevalonolacton (**170**) gibt es weniger und diese sind meist ex-chiral-pool Synthesen. Krohn et. al. verwendeten das Stereozentrum der Äpfelsäure, um ein diastereomerenreines Acetal zu erhalten, welches im nächsten Schritt diastereoselektiv mit Methyljodid reagiert (Schema 3.3.2 oben). Die so erhaltene Säure **165** wurde in 12

3 Hauptteil

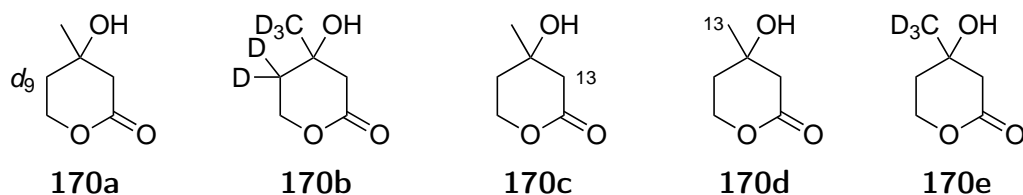
weiteren Stufen zum (*R*)-Mevalonolacton (**170**) umgesetzt mit einer Gesamtausbeute von 14%.^[241] Die Arbeitsgruppe um Chattopadhyay hingegen verwendete als Startmaterial D-Mannitol (**166**), dieses wurde über mehrere Stufen zum Keton **167** umgesetzt. Der anschließende Schlüsselschritt, die substratkontrollierte Addition des Allylgrignards zum Alkohol **168** verlief in 72% Ausbeute mit einem unbefriedigenden Diastereomerenüberschuß von 43:57. Insgesamt konnte auf diesem Weg das (*R*)-Mevalonolacton (**170**) in 3% über 11 Stufen synthetisiert werden.



Schema 3.3.2: Darstellung des (*R*)-Mevalonsäurelactons (**170**) nach Krohn et al.^[241] (oben) und der Arbeitsgruppe um Chattopadhyay (unten).^[242]

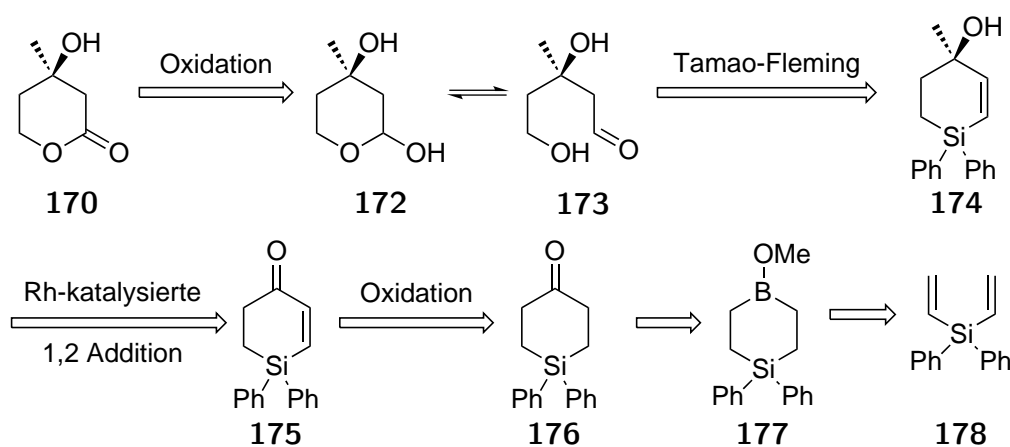
Um die zahlreichen Naturstoffe, die aus (*R*)-Mevalonsäure (**164**) hergestellt werden, besser untersuchen und den Einbau der (*R*)-Mevalonsäure (**164**) besser verstehen zu können, wurden viele isoto­penmarkierte Mevalonolactone **170a-d** hergestellt. Der Nachteil bei diesen Synthesen ist, dass die Isoto­penmarkierung immer in den ersten Stufen der Totalsynthese eingebaut wird. Bei der hier vorgestellten Totalsynthese sollten diese Einheiten zur Darstellung der isoto­penmarkierten Mevalonolactone **170d** und **170e** erst gegen Ende der Synthese eingebaut werden.

3 Hauptteil



Schema 3.3.3: Ausgewählte Beispiele für literaturbekannte isotopenmarkierte Mevalonolactone **171a-d** sowie die Zielverbindung **170e**.^[236–238,240,241]

Die (*R*)-Mevalonsäure (**164**) sollte aus dem (*R*)-Mevalonolacton (**170**) hergestellt werden und dieses wurde retrosynthetisch analysiert (Schema 3.3.4).

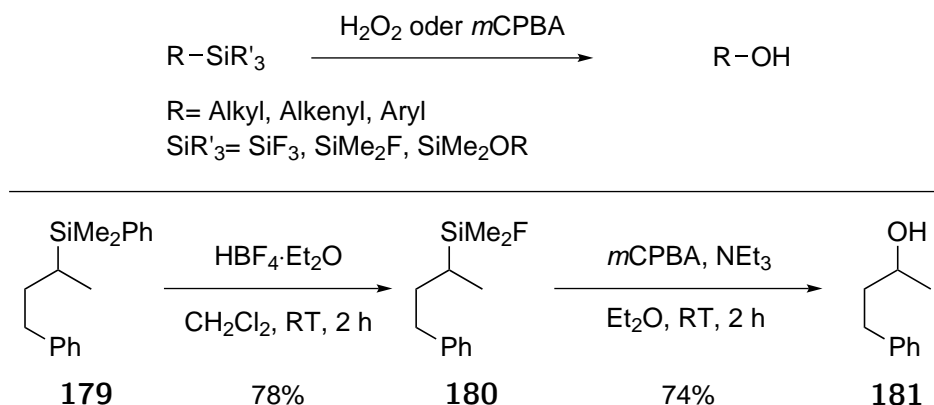


Schema 3.3.4: Retrosynthetische Betrachtung des (*R*)-Mevalonolactons (**170**).

Das (*R*)-Mevalonolacton (**170**) sollte durch die Oxidation des Lactols **172** hergestellt werden. Diese Oxidation ist literaturbekannt und wurde bereits 1984 von Takano et al. mit PCC berichtet und von anderen Arbeitsgruppen übernommen.^[243–247]

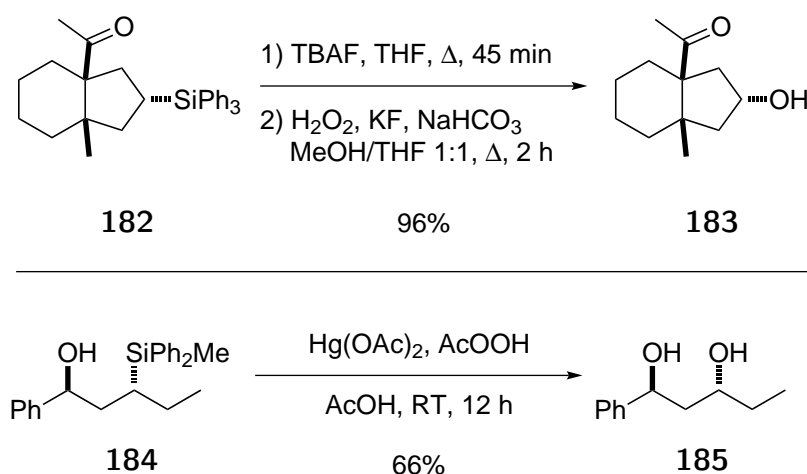
Dieses Halbacetal **172** sollte durch eine Tamao-Fleming-Reaktion aus dem Silazyklus **174** synthetisiert werden, dieser Schritt stellt einen der beiden Schlüsselschritte der Totalsynthese des (*R*)-Mevalonolacton (**170**) dar. Tamao aus der Arbeitsgruppe von Kumada fand heraus, dass die C-Si-Bindung, solange sie mindestens einen elektronenziehenden Substituenten besitzt, mit Wasserstoffperoxid oder *m*CPBA oxidativ gespalten werden kann und man den entsprechenden Alkohol erhält (Schema 3.3.5 oben).^[248–252]

3 Hauptteil



Schema 3.3.5: Oben: Generelle Beispiele von Silanen, die sich unter den oxidativen Bedingungen von Tamao umsetzen lassen.^[248–252] Unten: Beispiel für die erweiterte Methode nach Fleming et al.^[253]

Die Arbeitsgruppe um Fleming konnte zeigen, dass die Dimethylphenylsilylgruppe ein geeigneter Vorläufer für diese Oxidation ist (Schema 3.3.5 unten). Bei dieser Methode wird als erstes in einer elektrophilen Substitution am Aromaten ($S_E\text{Ar}$) des Edukts **179** mit einem Elektrophil in *ipso*-Position der Phenylring abgespalten und das Silan **180** wird gebildet. Dieses kann jetzt unter den von Tamao gewählten Bedingungen unter Retention zum Produkt **181** oxidiert werden. Diese Methode wurde über die Jahre weiter verbessert, indem sie um zusätzliche Silylgruppen (SiMePh_2 , SiPh_3 , $\text{SiMe}_2\text{allyl}$, $\text{SiMe}_2\text{furyl}$, usw.) erweitert wurde (Schema 3.3.6 oben).^[254–257]



Schema 3.3.6: Oben: Beispiel für eine Tamao-Fleming-Reaktion mit einer Triphenylsilylgruppe.^[254] Unten: Einstufige Tamao-Fleming-Reaktion mit Quecksilber(II)acetat.^[255]

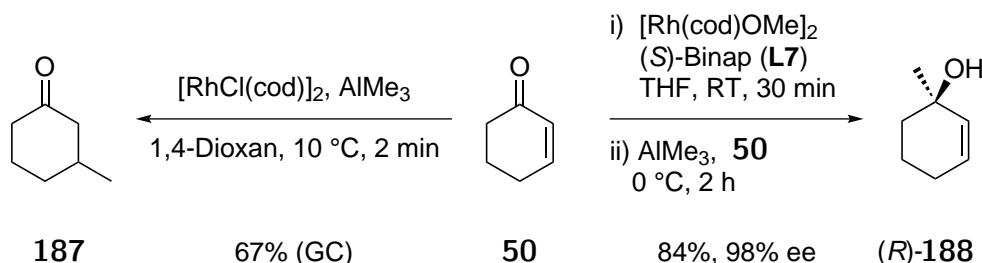
In den 1990er Jahren wurde eine einstufige Methode entwickelt, um direkt von einer Organosiliziumverbindung **184** in Gegenwart von Quecksilber(II)acetat oder Brom mit Peressigsäu-

3 Hauptteil

re zu dem entsprechenden Alkohol **185** gelangen (Schema 3.3.6 unten).^[255,258,259]

Basierend auf dieser Literatur wurde in dieser Arbeit entschieden, dass zwei Phenylgruppen am Silizium des Silacyclus **174** gebunden sein müssten. Diese sollten unter den oben beschriebenen Bedingungen leicht in die entsprechenden Fluoride umgewandelt werden können, welche dann zum (*R*)-Mevalonolactol (**172**) oxidiert werden können. Des Weiteren wäre dieses Molekül **174** und seine Vorstufen **175-186** auf Grund der hohen Molmasse schwer flüchtig, sodass eine einfache Handhabung gewährleistet wäre.

Der andere Schlüsselschritt dieser Synthese sollte die asymmetrische Rhodium-Binap-katalysierte 1,2-Addition von Trimethylaluminium an das Enon **175** werden. Zur Darstellung der isotoopenmarkierten Lactone **170d** und **170e** sollte auf dieser Stufe ein isotoopenmarkiertes Trimethylaluminium verwendet werden. Diese Methode wurde im Arbeitskreis von Zezschwitz im Jahre 2007 publiziert.^[260] Siewert aus der Arbeitsgruppe von Zezschwitz fand bei seinen Arbeiten zur Synthese des Sarkomycins heraus, dass Cyclohex-2-enon (**50**) mit Trimethylaluminium in Gegenwart eines achiralen $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ -Komplexes in 67% GC-Ausbeute zum gewünschten 3-Methylcyclohexanon (**187**) reagierte (Schema 3.3.7).^[261] Bei dem Versuch, diese Reaktion in Gegenwart des chiralen Binap-Liganden (**L7**) durchzuführen, kam es zu einer unerwarteten Reaktion; die Methylgruppe wurde nicht mit 1,4- sondern mit einem 98% Enantiomerenüberschuss mit 1,2-Selektivität an das Carbonyl addiert.

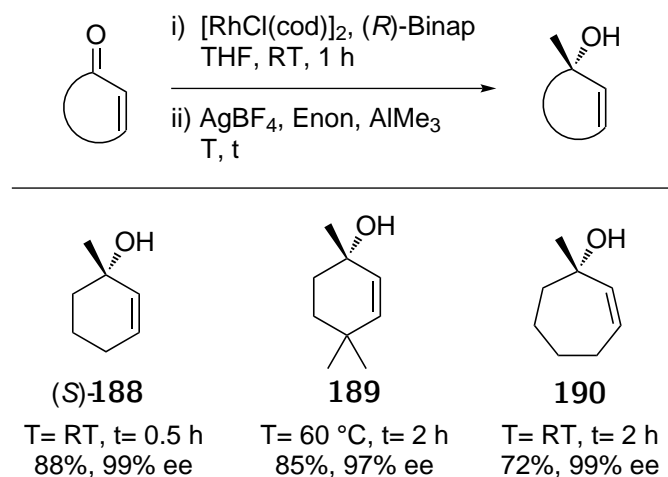


Schema 3.3.7: Rhodium-katalysierte 1,4- (links) und 1,2-Addition (rechts) an Cyclohex-2-enon (**50**).^[261]

In den darauf folgenden Jahren wurde diese Reaktion von Kolb aus der Arbeitsgruppe von Zezschwitz weiter untersucht und optimiert.^[262,263] So konnte Kolb unter Zuhilfenahme von Silbersalzen die Präkatalysatorbeladung von 2.5 mol% des $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ -Komplexes auf 0.5 mol% verringern, ohne dass es zu Einbußen im Enantiomerenüberschuß oder in der Ausbeute kam (Schema 3.3.8). Des Weiteren sei hier das Produkt aus der 1,2-Addition an 4,4-Dimethylcyclohex-2-enon hervorgehoben. Dieses 1,2-Addukt (*R*)-**189** konnte in 85% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 97% hergestellt werden. Dies zeigt, dass bei

3 Hauptteil

dieser Methode Substituenten in 4-Position keinen Einfluss auf die Reaktion haben und deshalb diese Methode sehr gut geeignet sein sollte, das gewünschte Stereozentrum im Silacyclohexanon **174** selektiv aufzubauen.

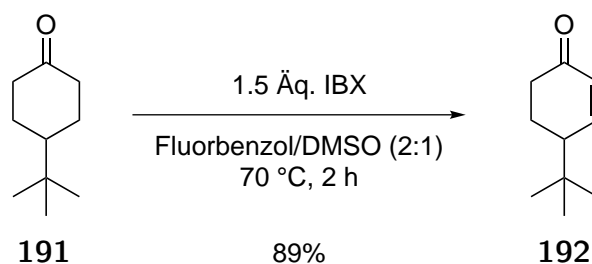


Schema 3.3.8: Ausgewählte Beispiele der asymmetrischen Rhodium-Binap-katalysierten 1,2-Addition von Trimethylaluminium an Cycloalkenone unter den optimierten Reaktionsbedingungen.^[262,263]

Die Auswirkung, die das Silizium in 4-Position auf die Konformation des Sechsrings im Vergleich zu einem reinen Carbocyclus hat, ist sehr schwer abzuschätzen, da solche Moleküle bis dato nicht untersucht worden sind. Was hingegen untersucht worden ist und immer noch im Interesse der aktuellen Forschung ist, ist der konformere Vergleich von Silacyclohexanen und Silaheterocyclohexanen mit ihren Kohlenstoffanaloga.^[264,265] Dabei zeigte sich, dass obwohl die Si-C-Bindung länger und der C-Si-C-Bindungswinkel kleiner ist als bei ihren Kohlenstoffanaloga, die stereochemischen Eigenschaften sehr ähnlich zueinander sind.^[265–267] Für beide gilt, dass die Sesselkonformation die energetisch günstigste Form ist und dass Substituenten die äquatoriale Position bevorzugen. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnissen kann man annehmen, dass der Silacyclus **175** sich konformativ wie sein Kohlenstoffanalogon verhalten sollte.

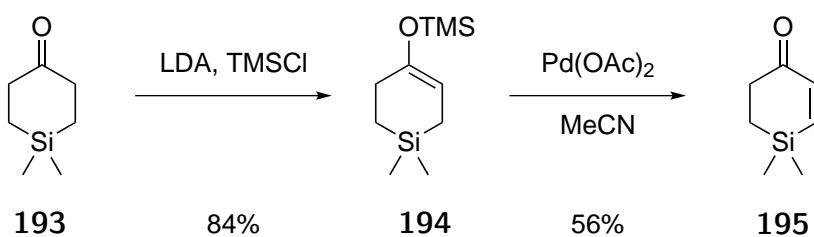
Die Oxidation des Ketons **176** zum α,β -ungesättigten Keton **175** sollte in einer einstufigen Synthese mit IBX durchgeführt werden. Diese Oxidation wurde in der Arbeitsgruppe um Nicolaou entdeckt und 2002 publiziert.^[268,269] Beispielhaft ist in Schema 3.3.9 die IBX-Oxidation des Ketons **191** zum Enon **192** abgebildet.

3 Hauptteil



Schema 3.3.9: IBX-Oxidation vom Keton **191** zum α,β -ungesättigtem Keton **192** nach Nicolaou et al.^[268,269]

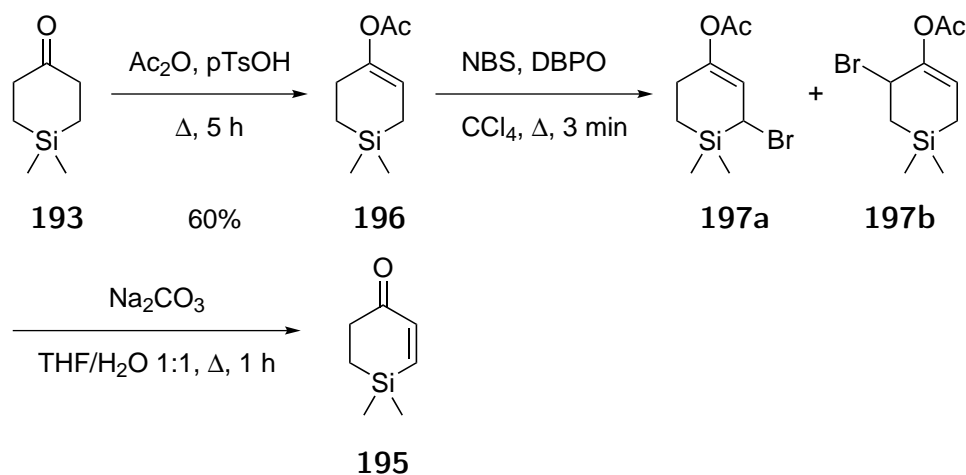
Sollte es in dieser einstufige Synthese nicht möglich sein, das Enon **175** zu erhalten, sollte die Darstellung von **175** in Anlehnung an die Synthese des 4,4-Dimethylderivates **195** nach Soderquist et al. erfolgen (Schema 3.3.10).^[270] Hierbei handelt es sich um eine Saegusa-Oxidation, bei der im ersten Schritt das Keton **193** in den TMS-Enolether **194** überführt und dieser mit Palladium(II)acetat zum Enon **195** oxidiert wird.^[271,272]



Schema 3.3.10: Die zweistufige Saegusa-Oxidation des Ketons **193** zum Enon **195** nach Soderquist et al.^[270]

Die dritte Variante, eine mehrstufige Synthese des Silacyclus **175** in Analogie zur literaturbekannten Synthese von **195** nach Weber et al. wurde nicht in Betracht gezogen (Schema 3.3.11).^[273]

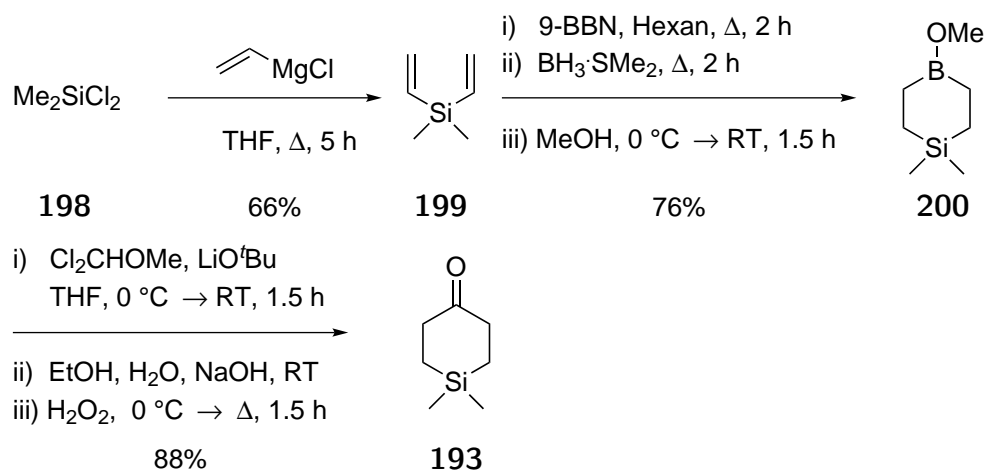
3 Hauptteil



Schema 3.3.11: Mehrstufige Synthese des α,β -ungesättigten Ketons **195** aus der Arbeitsgruppe um Weber.^[273]

Das lag daran, dass die Bromierung des Enolacetats **196** zu den zwei Regioisomeren **197a** und **197b** führt und nur das Bromid **197a** zum Produkt **195** eliminiert. Das andere Bromid **197b** reagiert unter den Bedingungen der Eliminierung zurück zum Edukt **193**, welches mittels präparativer Gaschromatographie von dem Produkt **195** abgetrennt werden musste. In dieser Publikation wurden weder das Verhältnis der Regioisomere **197a** und **197b** noch deren Ausbeuten oder die Ausbeute von **195** angegeben, was dazu führte, dass diese Syntheseroute hier nicht in Betracht gezogen wurde.

Die Synthese des Silacyclohexanons **176** sollte analog der literaturbekannten Syntheseroute des Silacyclus **193** von Rosenberg et al. und Soderquist et al. durchgeführt werden (Schema 3.3.12).^[274–276]

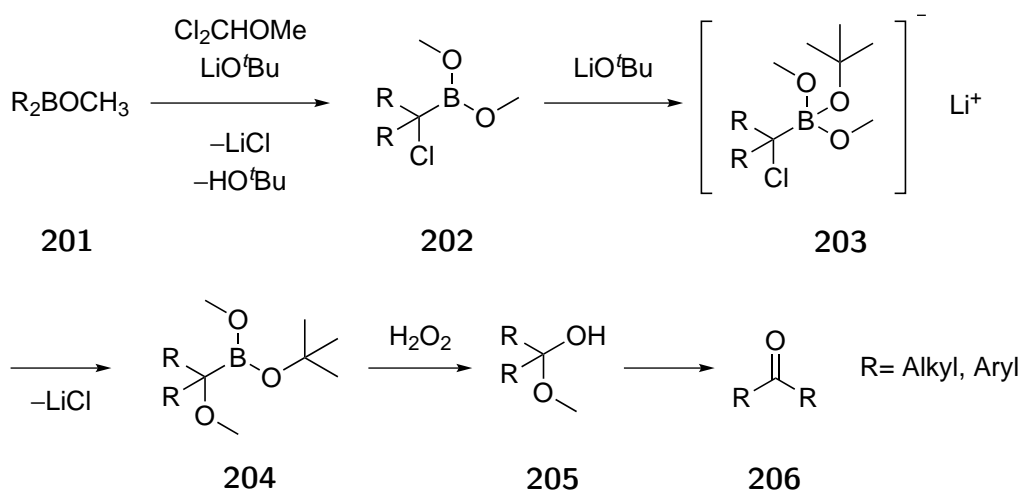


Schema 3.3.12: Synthese von **193** nach Rosenberg et al. und Soderquist et al.^[274–276]

3 Hauptteil

Der erste Schritt dieser Synthese, die Darstellung von Dimethyldivinylsilan (**199**), geht auf die Arbeiten von Rosenberg et al. zurück.^[274] Die Arbeitsgruppe um Rosenberg stellte unter fast identischen Bedingungen auch schon das Diphenyldivinylsilan (**178**) in 80% Ausbeute her, welches auch für die Synthese des Mevalonolactons (**170**) verwendet werden sollte.^[274] Die anschließende Synthesesequenz zur Darstellung des Boronsäureesters **200** und des Ketons **193** geht auf die Arbeiten von Soderquist et al. zurück.^[275,276]

Die dabei genutzte Umsetzung von Boronsäureestern **201** zu den entsprechenden Ketonen **206** geht auf die Arbeiten der Arbeitsgruppe um Brown zurück.^[277] Diese setzten Boronsäureester **201** in Gegenwart von (Dichlormethyl)methylether und Lithium-*tert*-butanolat zu den α -Chlorboronsäureestern **202** um (Matteson-Homologisierung). Sind die beiden Reste sterisch anspruchsvolle Cyclohexylreste, so kann der α -Chlorboronsäureester in 86% Ausbeute isoliert werden.^[278] Die α -Chlorboronsäureester **202** reagieren mit einem weiteren Äquivalent Lithium-*tert*-butanolat zum Lithiumboranat **203**, welches zum Boronsäureester **204** reagiert. **204** wird mit Wasserstoffperoxid zum Halbacetal **205** oxidiert und dieses zum Keton **206** hydrolysiert.



Schema 3.3.13: Der von Arbeitsgruppe um Brown vorgeschlagener Mechanismus zur Synthese der Ketone **206** aus den Boronsäureestern **201**.^[278]

Über die Synthesesequenz nach Soderquist et al. konnte die Arbeitsgruppe um Tacke bereits mehrere Silacyclohexanone herstellen (Abbildung 3.3.1).^[279]

3 Hauptteil

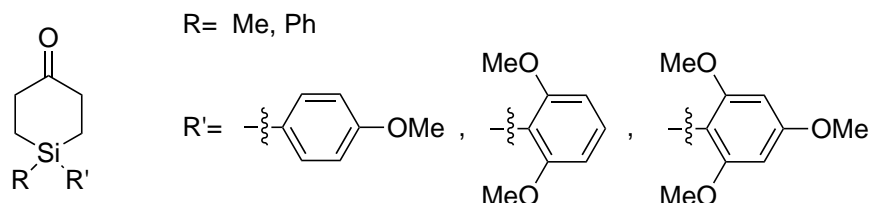
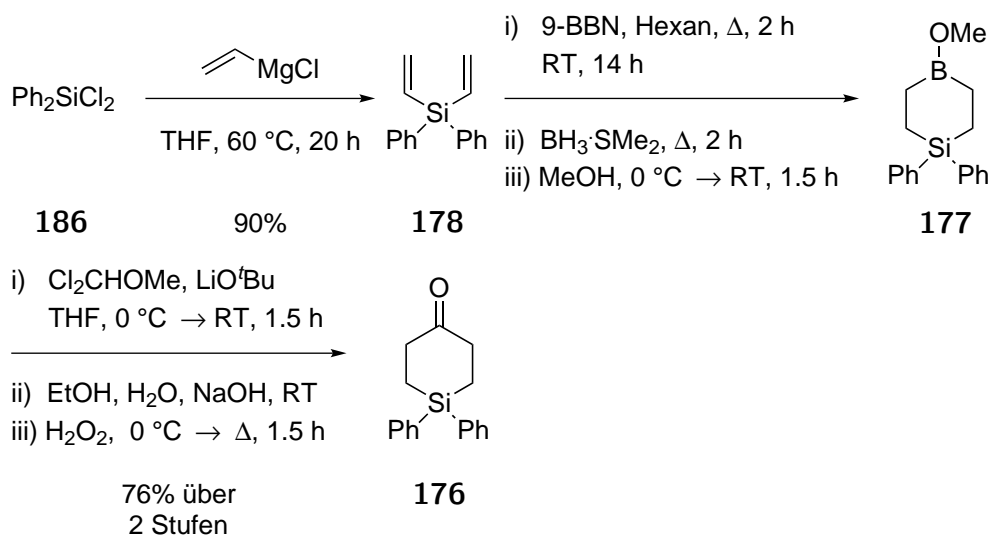


Abbildung 3.3.1: Die von der Arbeitsgruppe um Tacke synthetisierten Silacyclohexanone.^[279]

3.3.2 Synthese des (*R*)-Mevalonolactons

Im ersten Schritt der Synthese des (*R*)-Mevalonolactons (**170**) wurde Diphenyldichlorid (**186**) mit Vinylmagnesiumchlorid zum Diphenyldivinylsilan (**178**) nach der Literaturvorschrift von Rosenberg et al. mit 90% Ausbeute (Lit. 80%) umgesetzt (Schema 3.3.14).^[274] Die anschließende Synthese des Silacyclus **176** wurde in Anlehnung an die Literaturvorschrift der Arbeitsgruppe um Tacke durchgeführt.^[279] Dazu wurde Diphenyldivinylsilan (**178**) mit 9-BBN in *anti*-Markovnikov-Selektivität hydroboriert, danach mit $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ ein Boraustausch durchgeführt und anschließend mit Methanol zum Boracyclus **177** umgesetzt.



Schema 3.3.14: Synthese des Silacyclus **176**.^[274,279]

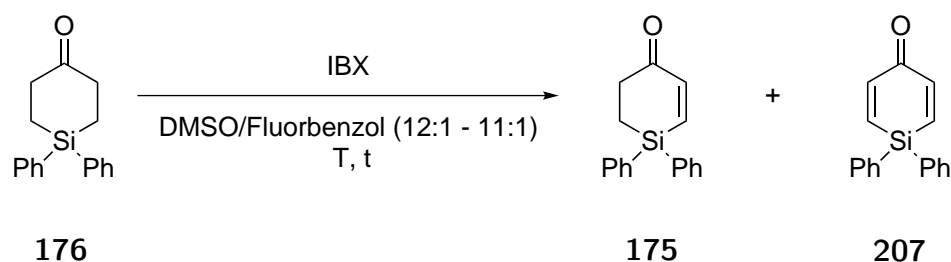
Nach einer wässrigen Aufarbeitung wurde dann der Boronsäureester **177** mit (Dichlormethyl)methylether und einem Überschuß Lithium-*tert*-butanolat in einen zu **204** analogen Boronsäureester (Schema 3.3.13) überführt, welcher *in situ* mit Wasserstoffperoxid zum Keton **176** oxidiert wurde. Die Ausbeute von 76% für den Silacyclus **176** liegt auch in dem Bereich der Ausbeuten (73% bis 82%) der Arbeitsgruppe um Tacke für die Synthese ihrer Silacyclen (Abbildung 3.3.1).

3 Hauptteil

Dieses 4-Silacyclohexanon **176** sollte mit IBX nach der Literaturvorschrift von Nicolaou et al. zum 4-Silacyclohexenon **175** oxidiert werden (Tabelle 3.3.1).^[268] Dazu wurde **176** mit 1.5 Äquivalenten IBX in DMSO/ Fluorbenzol (1:2) auf 55 °C für 3 h erhitzt. Es konnte mittels Dünnschichtchromatographie kein Umsatz detektiert werden. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 65 °C, 75 °C bzw. 85 °C und eine Erhöhung der Reaktionsdauer auf 24 h bzw. 48 h führte auch zu keinem Umsatz des Startmaterials **176**. Erst die Zugabe eines weiteren Äquivalents einer anderen Charge IBX führte bei 85 °C nach 4 h zum Umsatz von **176**. Um das Keton **176** vollständig zum α,β -ungesättigten Keton **175** zu oxidieren, wurde nochmals ein halbes Äquivalent IBX zugegeben und bei 85 °C für weitere 20 h gerührt. Da der Umsatz von **176** zu **175** immer noch nicht vollständig war, wurde abermals ein weiteres Äquivalent IBX zugegeben und bei 85 °C für 4 h gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion abgebrochen, obwohl der Umsatz immer noch nicht vollständig war. Nach der Aufarbeitung konnte nicht nur das gewünschte Produkt **175** in 10% Ausbeute isoliert werden, sondern auch die zweifach ungesättigte Nebenverbindung **207** in 12% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 1, Tabelle 3.3.1). Dies ist eine bekannte Nebenreaktion bei der IBX-Oxidation.^[268] Die Reaktion wurde nochmals mit 1.5 Äquivalenten IBX in DMSO/Fluorbenzol (1:2) bei 80 °C wiederholt und nach 4 h, als mittels Dünnschichtchromatographie die Bildung des zweifach ungesättigten Ketons **207** detektiert wurde, abgebrochen. Das 4-Silacyclohexenon **175** wurde in 20% Ausbeute erhalten und 50% des Edukts **176** konnten reisoliert werden.

3 Hauptteil

Tabelle 3.3.1: IBX-Oxidation von **176** zum Silacyclohexenon **175**.

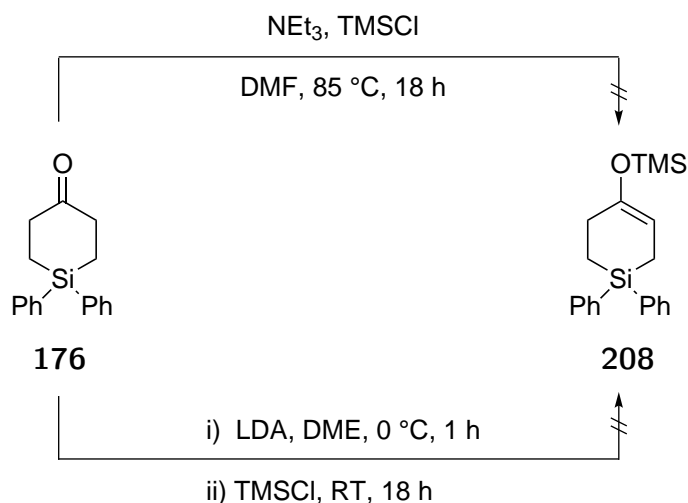


Eintrag	Äq. IBX	T	t	Ausbeute 175	Ausbeute 207
1	1.5	55 °C	3 h		
		65 °C	24 h		
		75 °C	24 h		
		85 °C	48 h		
	+1.0	85 °C	4 h		
	+0.5	85 °C	20 h		
	+1.0	85 °C	4 h	10%	12%
2	1.5	80 °C	4 h	20%	0 ^[a]

^[a] 50% des Edukts **176** wurden reisoliert.

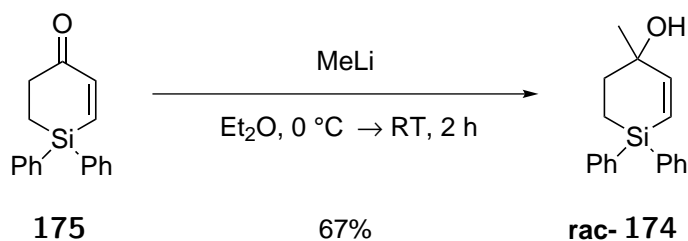
Da die IBX-Oxidation des Ketons **176** zum α,β -ungesättigten Keton **175** nur sehr geringe Ausbeuten lieferte, sollte die zweistufige Saegusa-Oxidation durchgeführt werden. Im ersten Schritt sollte der TMS-Enolether **208** dargestellt werden. Diese Reaktion gelang weder mit NEt_3 und TMSCl in DMF bei 85 °C über 18 h (Schema 3.3.15 oben) noch mit LDA und TMSCl in DME bei tiefen Temperaturen (Schema 3.3.15 unten). Dies ist sehr verwunderlich, da Soderquist et al. gemäß Schema 3.3.10 bereits das Dimethylderivat **193** unter identischen Bedingungen in den TMS-Enolether **194** überführen konnten.^[270] Diese Reaktion wurde trotzdem nicht weiter untersucht, da sich auf späteren Stufen bereits große Probleme abzeichneten.

3 Hauptteil



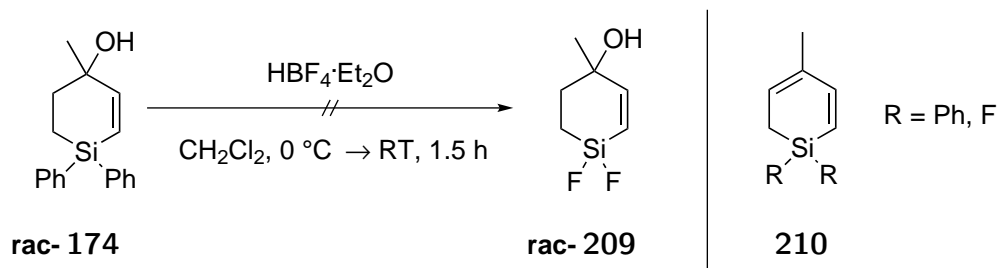
Schema 3.3.15: Versuchte Synthese des TMS-Enolethers **208**.

Für die asymmetrische Rhodium-Binap-katalysierte 1,2-Addition von Trimethylaluminium an **175** wurde als erstes die racemische Vergleichsprobe des Alkohols **174** synthetisiert. Diese wurde aus der Umsetzung des Enons **175** mit MeLi bei 0°C in 67% Ausbeute dargestellt (Schema 3.3.16). Vor Studien zur asymmetrischen Rhodium-Binap-katalysierten 1,2-Addition sollte zunächst die Tamao-Fleming-Reaktion am Racemat erprobt werden.



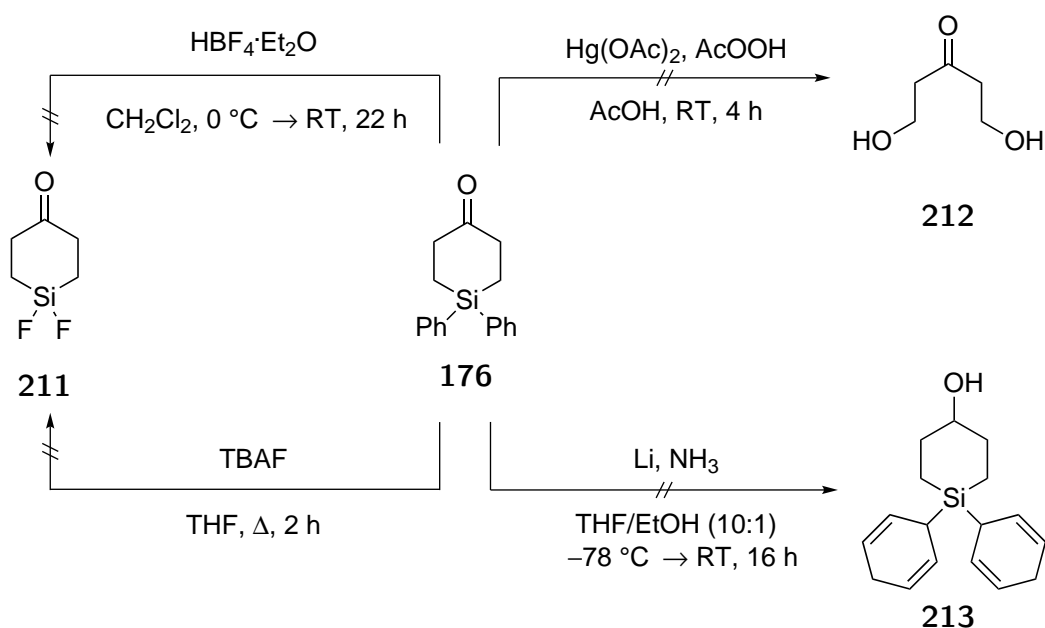
Schema 3.3.16: Synthese des racemischen Silacyclus **174** mit MeLi .

Der erste Schritt der Tamao-Fleming-Reaktion, die Umsetzung des Diphenylsilacyclus **rac-174** zum Difluorsilacyclus **rac-209**, sollte unter den Standardbedingungen nach Fleming et al. durchgeführt werden (Schema 3.3.17).^[253] Dazu wurde **rac-174** bei 0°C mit HBF_4 versetzt. Dabei sollte es mit dem Proton zu einer *ipso*-Substitution am Phenylring kommen, Benzol abgespalten und das entstehende Silicium-Kation mit dem BF_4^- -Anion unter Ausbildung einer Si-F-Bindung zum Produkt **rac-209** und zu BF_3 reagieren. Es konnte kein Produkt **rac-209** oder eines der zu erwartenden Nebenprodukt **210**, was bei einer Eliminierung der Hydroxygruppe gebildet würde, isoliert werden. Es kam bei dieser Reaktion ausschließlich zur Zersetzung des Startmaterials **rac-174**.



Schema 3.3.17: Versuchte Umsetzung des Diphenylsilacyclus **rac-174** zum Difluorsilacyclus **rac-209** unter den Standardbedingungen nach Fleming et al.^[253]

Da die Tamao-Fleming-Reaktion sich als schwieriger erwies, als zu Beginn der Synthese gedacht war, sollte untersucht werden, ob eine Tamao-Fleming-Reaktion überhaupt möglich ist. Da die Synthese von **174** noch nicht optimiert worden war, wurde stattdessen das Keton **176**, welches einfach und in großer Menge herstellbar war, für die Tamao-Fleming-Reaktion eingesetzt (Schema 3.3.18).



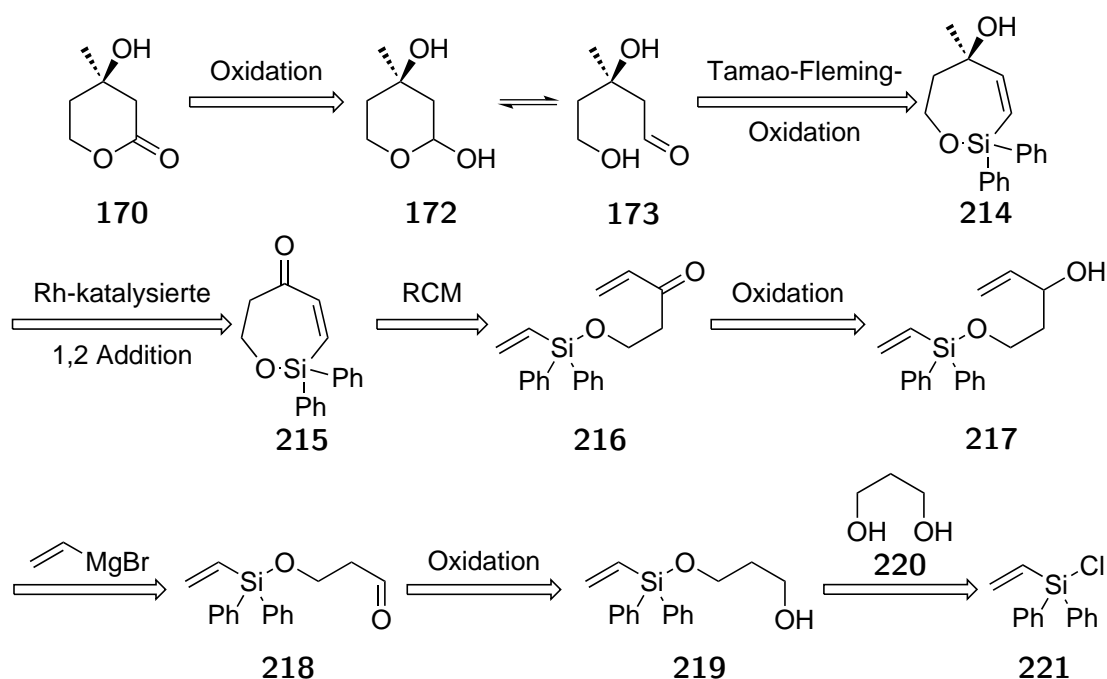
Schema 3.3.18: Versuchte Varianten einer Tamao-Fleming-Reaktion an dem Silacyclus **176**.

Das Keton **176** wurde unter identischen Bedingungen wie **174** mit HBF_4 bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt, doch im Gegensatz zu **174**, welches sich zersetzte, fand bei **176** kein Umsatz statt (Schema 3.3.18 oben links). Die Umsetzung von **176** nach der Methode von Knöckler et al. (Schema 3.3.6 oben) mit TBAF zu **211** blieb erfolglos, da es auch hier zu keinem Umsatz kam (Schema 3.3.18 unten links). Die einstufige Tamao-Fleming-Reaktion (Schema 3.3.6 unten) mit Quecksilber(II)acetat in Gegenwart von Peressigsäure führte nicht zum gewünschten Diol

212 sondern nur zur Zersetzung (Schema 3.3.18 oben rechts). Taber et al. beschrieben, dass nach der Reduktion der Phenylsubstituenten zu Cyclohex-1,4-diensubstituenten die Substitution am Silizium leichter stattfindet.^[280] Nach der von Taber et al. beschriebenen Birch-Reduktion konnte kein definiertes Produkt erhalten werden (Schema 3.3.18 unten rechts). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde entschieden, diese Syntheseroute nicht weiter zu verfolgen und eine neue Retrosynthese für das (*R*)-Mevalonolacton (**170**) zu erstellen.

3.3.3 Zweite retrosynthetische Betrachtung des (*R*)-Mevalonolactons

Bei dieser Retrosynthese sollte das (*R*)-Mevalonolactons (**170**) auch aus dem (*R*)-Mevalonolactol (**172**) hergestellt werden. Um die Tamao-Fleming-Reaktion zu **172** zu vereinfachen, wurde der sechsgliedrige Silacyclus **174** aus der ersten retrosynthetische Betrachtung (Schema 3.3.4) um ein Sauerstoffatom auf einen siebengliedrigen Siloxacyclus **214** erweitert. Diese Si-O-Bindung sollte in der Tamao-Fleming-Reaktion wie eine Sollbruchstelle wirken, die so unter milderen Bedingungen ablaufen sollte.



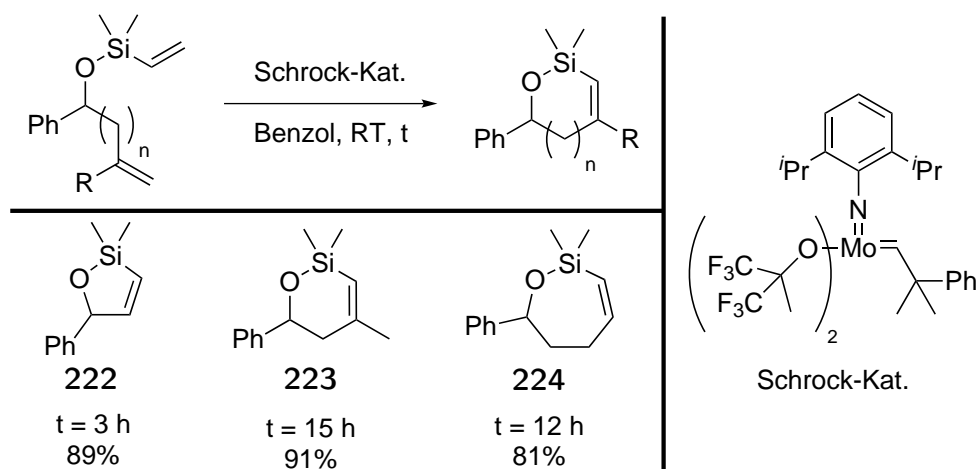
Schema 3.3.19: Retrosynthetische Betrachtung des (*R*)-Mevalonolactols (**172**).

Der (*R*)-Mevalonolactolvorläufer **214** sollte durch eine asymmetrische Rhodium-Binap-katalysierte 1,2-Addition von Trimethylaluminium an das Enon **215** dargestellt werden. Wie man

3 Hauptteil

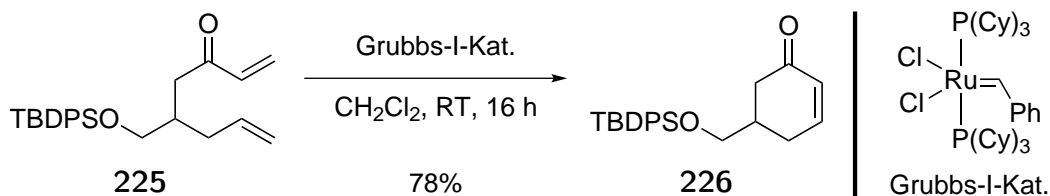
in Schema 3.3.8 sehen kann, konnte Kolb aus der Arbeitsgruppe von Zezschwitz mit dieser Methode Cycloheptenon in 72% Ausbeute in das 1,2-Addukt **190** mit einem Enantiomerenüberschuß von 99% überführen.^[262,263]

Das Enon **215** sollte durch eine Ringschlussmetathese aus **216** synthetisiert werden. Denmark et al. zeigten in einer Publikation aus 2001, dass solche Oxysilylvinylderivate in der Ringschlussmetathese eingesetzt und in die entsprechenden Oxysilacyklen **222-224** überführt werden können (Schema 3.3.20).^[281] Dabei wurden für die verschiedenen Ringgrößen durchweg sehr gute Ausbeuten (81%-91%) erhalten.



Schema 3.3.20: Ausgewählte Beispiele für eine Ringschlussmetathese von Oxysilylvinyldern nach Denmark et al.^[281]

Die Arbeitsgruppe um Nanda konnte zeigen, dass auch das Enon **225** ein geeignetes Substrat für die Ringschlussmetathese ist und überführte dieses in 78% Ausbeute in das cyclische Enon **226** (Schema 3.3.21).^[282]

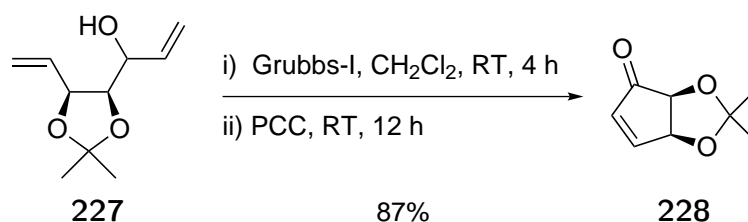


Schema 3.3.21: Ein ausgewähltes Beispiel für die Ringschlussmetathese eines Enons **225** aus der Arbeitsgruppe um Nanda.^[282]

Alternativ war angedacht, die Ringschlussmetathese mit dem Allylalkohol **217** durchzuführen und anschließend den Allylalkohol zum Enon **216** zu oxidieren. Eine solche Synthesestrategie wendeten 1993 Smith III. et al.^[283] an, um den Allylalkohol **227** in einem Eintopf-

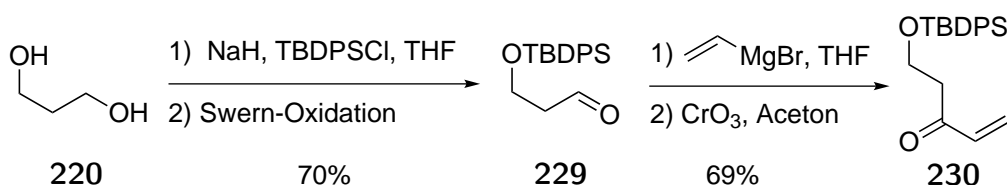
3 Hauptteil

verfahren mit dem Grubbs-I-Katalysator in den cyclischen Allylalkohol zu überführen und anschließend mit PCC zum Enon **228** zu oxidieren (Schema 3.3.22).



Schema 3.3.22: Darstellung des Enons **228** nach Smith III. et al.^[283]

Das Enon **216** sollte analog der literaturbekannten Syntheseroute des Enons **230** von Holmes et al. dargestellt werden (Schema 3.3.23).^[284] Diese benutzten damals das Enon **230** für die Synthese des Alkaloids Gephyrotoxin.

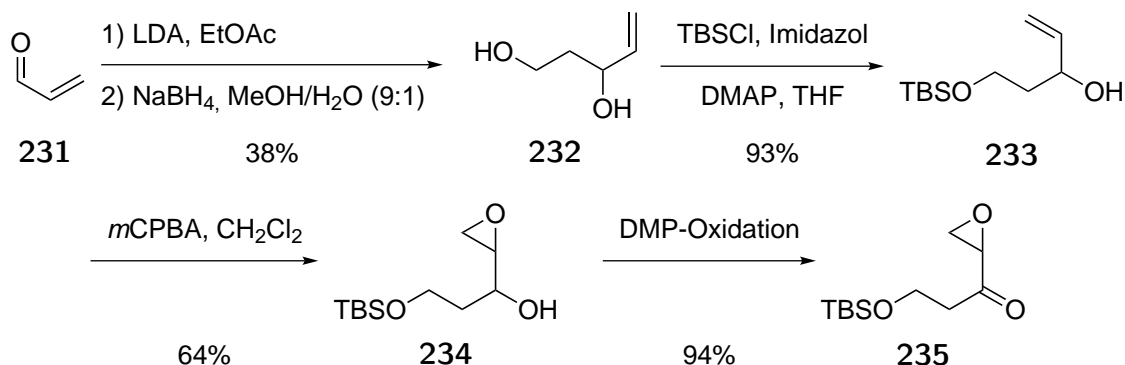


Schema 3.3.23: Synthese des Enons **230** ausgehend von 1,3-Propandiol (**220**) von Holmes et al.^[284]

Im ersten Schritt wurde 1,3-Propandiol (**220**) mit TBPSCl zu dem einfach geschützten Alkohol umgesetzt, welcher anschließend unter Swern-Bedingungen zum Aldehyd **229** oxidiert wurde. Der Aldehyd **229** wurde mit einem Vinylgrignard-Reagenz in den Allylalkohol überführt und dieser mit dem Jones-Reagenz zum Enon **230** oxidiert.

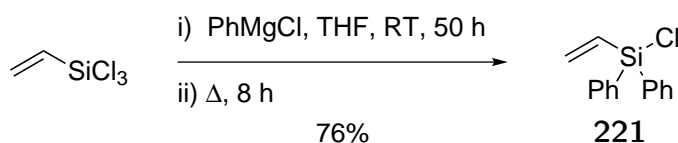
Einzig der letzte Schritt, die Oxidation des Allylalkohols **217** zum Enon **216**, sollte überarbeitet werden, da das Arbeiten mit Chromreagenzien im Jahre 2013 nicht mehr zeitgemäß erscheint. Stattdessen sollte eine Dess-Martin-Periodinan-Oxidation versucht werden. Die Arbeitsgruppe um Poulter synthetisierte das Diol **232** ausgehend von Acrolein (**231**) (Schema 3.3.24).^[285] Dazu wurde im ersten Schritt Essigsäureethylester mit LDA deprotoniert, dann das Enolat mit Acrolein (**231**) als Elektrophil zum β -Hydroxyester umgesetzt und dieser im zweiten Schritt mit Natriumborhydrid zum Diol **232** reduziert. Dieses Diol **232** wurde an der primären Alkoholfunktion selektiv mit TBSCl in den einfach geschützten Alkohol **233** überführt. Dieser wurde mit *m*CPBA zum Alkohol **234** epoxidiert und mit dem Dess-Martin-Periodinan zum Keton **235** oxidiert.^[285] Zudem könnte man über diese Syntheseroute auch den Allylalkohol **217** herstellen, indem man, wie die Arbeitsgruppe um Poulter, das Diol

232 am primären Alkohol selektiv mit Diphenylvinylsilylchlorid (**221**) in einem Schritt zum Allylalkohol **217** umgesetzt.



Schema 3.3.24: Dess-Martin-Periodinan Oxidation des Alkohols **234** zum Keton **235** von der Arbeitsgruppe um Poulter.^[285]

Das Diphenylvinylsilylchlorid (**221**) ist eine literaturbekannte Verbindung und wurde von Tacke et al. aus Vinylsilyltrichlorid und zwei Äquivalenten Phenylmagnesiumchlorid hergestellt (Schema 3.3.25).^[286]



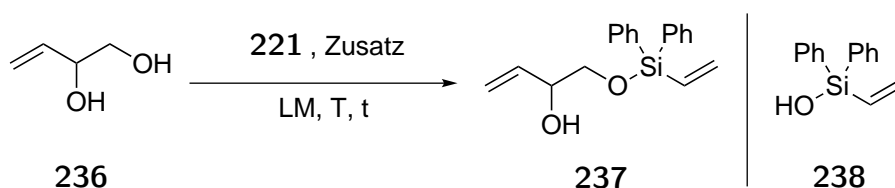
Schema 3.3.25: Synthese von Diphenylvinylsilylchlorid (**221**) nach Tacke et al.^[286]

3.3.4 Synthese des (*R*)-Mevalonolactons über die neue Syntheseroute

Als erstes wurde das Diphenylvinylsilylchlorid (**221**) aus Vinylsilyltrichlorid und Phenylmagnesiumbromid in 53% dargestellt. Da im Arbeitskreis But-3-en-1,2-diol (**236**) vorhanden war, wurde dieses als Testsubstrat für die selektive Silylierung des primären Alkohols verwendet (Schema 3.3.2).

3 Hauptteil

Tabelle 3.3.2: Versuche zur Darstellung des sekundären Alkohols **237**.



Eintrag	Zusatz	LM	T	t	Bemerkung
1	Imidazol	CH ₂ Cl ₂	0 °C RT	30 min 3 d	kein Produkt ^[a]
2	NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	0 °C RT	2 h 6 d	kein Produkt ^[a]
3	NaH	CH ₂ Cl ₂	RT	1 h ^[b] 2 d	kein Produkt ^[c]
4	Imidazol DMAP	DMF	0 °C RT	2 h 22 h	kein Produkt ^[c]

^[a] Nach der wässrigen Aufarbeitung wurde nur das Silanol **238** erhalten. ^[b] NaH wurde mit dem Diol **236** vorgerührt. ^[c] Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts waren Hinweise auf das Produkt **237** zu erkennen.

Das Diol **236** wurde mit Diphenylvinylsilylchlorid (**221**) in Gegenwart von Imidazol als Hilfsbase in Dichlormethan umgesetzt (Eintrag 1, Tabelle 3.3.2). Nach drei Tagen bei Raumtemperatur konnte nur das Silanol **238** isoliert werden. Nach Eintrag 2 wurde statt Imidazol Triethylamin als Base verwendet und die Reaktion für sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt. Auch hier konnte nur das Silanol **238** isoliert werden. Nach Eintrag 3 wurde der Alkohol **236** erst mit Natriumhydrid deprotoniert und nach einer Stunde bei Raumtemperatur mit **221** versetzt und dann für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts war neben dem Silanol **238** noch eine weitere Spezies zu erkennen, die Signale mit dem erwarteten Muster des Alkohols **237** aufwies (Abbildung 3.3.2). Nach der Aufreinigung an Silikagel konnte nur Silanol **238** erhalten werden. Dies spricht für eine Hydrolyse auf der Säule.

3 Hauptteil

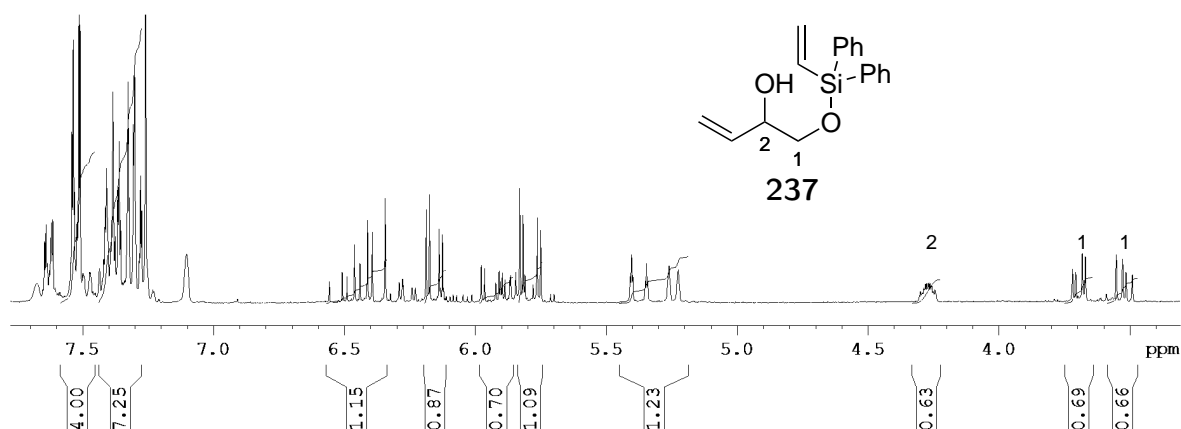
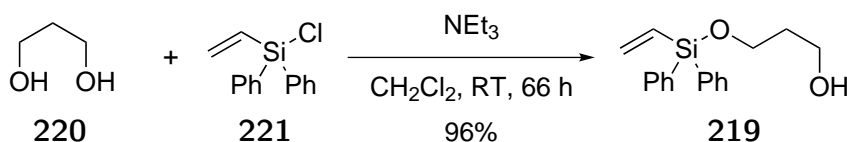


Abbildung 3.3.2: ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts der Synthese von **237** aus Eintrag 3. Die mit Zahlen markierten Signale könnten zu dem Produkt **237** gehören.

Nach Eintrag 4 wurde das Diol **236** mit **221** in Gegenwart von Imidazol und katalytischen Mengen DMAP in DMF für fünf Tage gerührt. Wie auch in Eintrag 3 wurde wahrscheinlich das Produkt **237** gebildet, welches aber anschließend nicht aufgereinigt werden konnte. Da alle Versuche zur Bildung des Alkohols **237** vergeblich waren, wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt und die Syntheseroute analog der von Holmes et al. (Schema 3.3.23) sollte untersucht werden.

Im ersten Schritt wurde 1,3-Propandiol (**220**) mit dem Silylchlorid **221** in Gegenwart von NEt_3 umgesetzt und lieferte in 96% Ausbeute das Produkt **219** (Schema 3.3.26).



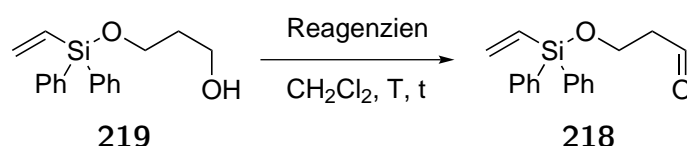
Schema 3.3.26: Darstellung des Alkohols **219**.

Die Oxidation zum Aldehyd **218** unter den Bedingungen nach Holmes et al. (Schema 3.3.23) mit DMP führte nicht zum gewünschten Ergebnis. Im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts war der Aldehyd **218** zu erkennen, aber auch in gleichen Teilen das Silanol **238**, was für eine Hydrolyse des Edukts **219** oder des Produkts **218** spricht (Eintrag 1, Tabelle 3.3.3). Die säulenchromatographische Aufreinigung an Silikagel führte zur vollständigen Hydrolyse der Si-O-Bindung und es konnte nur das Silanol **238** erhalten werden. In Eintrag 2 wurde versucht, den Alkohol **219** unter Swern-Bedingungen zum Aldehyd **218** zu oxidieren. Nach der wässrigen Aufarbeitung wurde nur Silanol **238** erhalten. Da sich die wässrige Aufarbeitung

3 Hauptteil

von Eintrag 1 und 2 kaum unterscheidet (bei der DMP-Oxidation wird noch mit Natriumthio-sulfatlösung aufgearbeitet) ist davon auszugehen, dass es bereits unter den Reaktionsbedin-gungen der Swern-Oxidation zur Spaltung der Si-O-Bindung kommt. Eine Chrom-Oxidation des Alkohols **219** mit PDC in Gegenwart von Molsieb, um die Oxidation zur Säure zu unter-binden, führte nicht zum Aldehyd **218**. Wie in Eintrag 2 wurde auch hier nur das Silanol **238** isoliert. Bei der PDC-Oxidation muss die Spaltung der Si-O-Bindung unter den Reaktions-bedingungen stattgefunden haben, da die Reaktionslösung nach dem vollständigem Umsatz des Edukts **219** nur über Kieselgur filtriert und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Die TEMPO Oxidation mit Natriumhypochlorit als Cooxidans (Eintrag 4) verlief mit 95% Ausbeute zum Zielprodukt **218** in 15 min bei RT.

Tabelle 3.3.3: Oxidation des Alkohols **219** zum Aldehyd **218**.

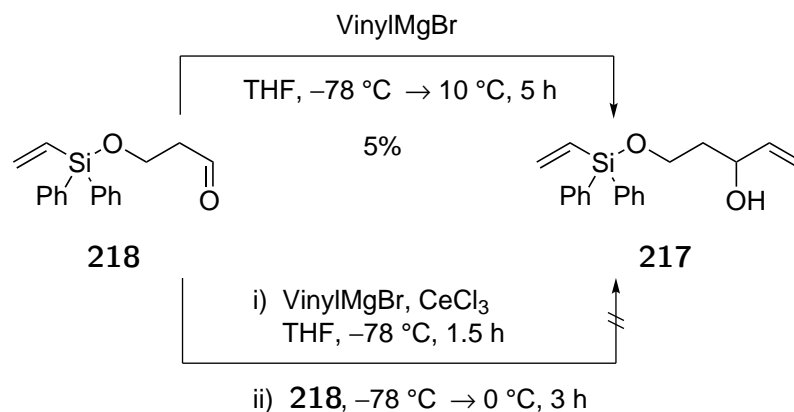


Eintrag	Reagenzien	T	t	Ausbeute
1	DMP	0 °C → RT	4 h	ca. 50% ^[a]
2	(COCl) ₂ , DMSO	−78 °C	1 h 20 min ^[b]	kein Produkt ^[c]
	NEt ₃	−78 °C → RT	17 h	
3	PDC, Molsieb 3 Å	RT	3 h	kein Produkt ^[c]
4	TEMPO, KBr, NaOCl, NaHCO ₃	RT	15 min	95%

^[a] + ca. 50% Silanol **238**. Aufreinigung nicht möglich, da es auf der Säule zur vollständigen Hydrolyse zum Silanol **238** kam. ^[b] (COCl)₂ und DMSO wurden in CH₂Cl₂ bei −78 °C 20 min vorgerührt und dann wurde **219** hinzugegeben und bei −78 °C für 1 h gerührt. Danach wurde NEt₃ hinzugegeben und in 17 h auf RT erwärmt. ^[c] Es konnte nur Silanol **238** isoliert werden.

Die Addition von Vinylmagnesiumbromid an den Aldehyd **218** führte unter den Bedingun-gen nach Holmes et al. (Schema 3.3.23) in nur 5% zu dem entsprechenden Allylalkohol **217** (Schema 3.3.27 oben).

3 Hauptteil



Schema 3.3.27: Umsetzung des Aldehyds **218** mit Vinylmagnesiumbromid ohne CeCl₃ (oben) und mit CeCl₃ (unten) zum Allylalkohol **217**.

Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts war zudem noch die Bildung von Diphenyldivinylsilan (**178**) zu erkennen (Abbildung 3.3.3). Dies spricht dafür, dass nicht nur die gewünschte Addition an die Aldehydfunktion ablief, sondern auch eine Substitutionsreaktion am Silizium stattgefunden hat mit dem Alkoholat als Abgangsgruppe. Solche Reaktionen sind für Methoxysilane von den Arbeitsgruppen um Tacke und Meyer beschrieben.^[287] Nach der säulenchromatographischer Aufreinigung wurde größtenteils nur das Silanol **238** erhalten.

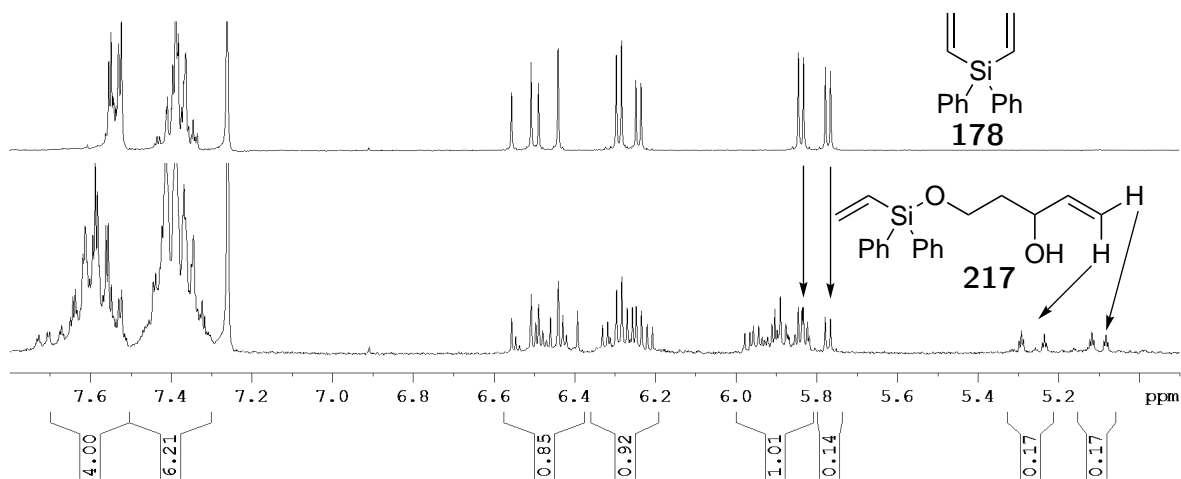


Abbildung 3.3.3: Oben: ¹H-NMR-Spektrum von Diphenyldivinylsilan (**178**). Unten: ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts des Allylalkohols **217** im Bereich von 4.9 ppm bis 7.8 ppm.

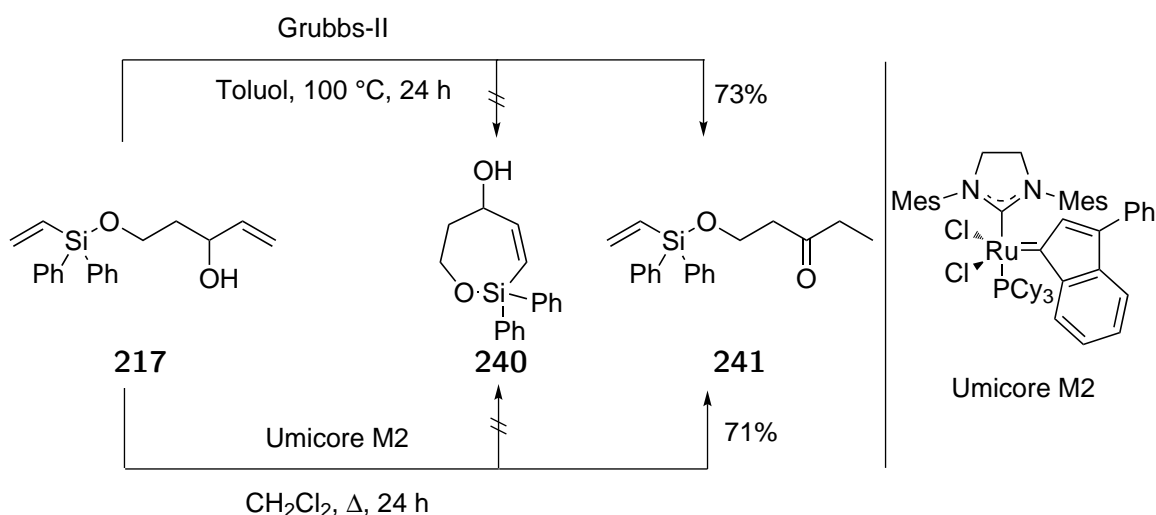
In einer Testreaktion wurde der Aldehyd **229** aus Schema 3.3.23 unter identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt, dabei konnte der entsprechende Allylalkohol **239** in 92% Ausbeute isoliert werden. Diese Ausbeute ist 15% besser als die Literaturausbeute und ein experimenteller Fehler ist auszuschließen. Die Gruppe um Barriault konnte auch zeigen, dass man

3 Hauptteil

einen Vinylgrignard in 90% Ausbeute an einen Aldehyd addieren kann in Gegenwart einer TMS-geschützten Hydroxyfunktion.^[288] Da die Addition sowohl in Gegenwart eines sterisch anspruchsvollen TBDPS-geschützten Alkohols als auch in Gegenwart eines sterisch anspruchslosen TMS-geschützten Alkohols ohne eine solche Nebenreaktion abläuft, ist ein sterischer Effekt auszuschließen. Somit kann die Nebenreaktion zum Divinylsilan **178** und wahrscheinlich auch die Hydrolyse zum Silanol nur aus einem elektronischen Effekt heraus stattfinden.

Der Zusatz der Lewis-Säure Certrichlorid, um die Carbonylfunktion zu aktivieren, führte zu keiner Verbesserung (Schema 3.3.27 unten). Aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts war zu sehen, dass ungefähr genau soviel Allylalkohol **217** entstanden war wie ohne diesen Zusatz. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte kein Produkt **217** isoliert werden.

Die Ringschlussmetathese des Allylalkohols **217** analog der Synthesesequenz von Smith, III et al. (Schema 3.3.22) führte weder mit dem Grubbs-II- (Schema 3.3.28 oben) noch mit dem Umicore M2-Katalysator (Schema 3.3.28 unten) zu dem Silacyclus **240**. Bei dieser Reaktion kam es ausschließlich zur Isomerisierung der Doppelbindung und es konnten in beiden Fällen das Keton **241** mit über 70% Ausbeute isoliert werden. Hierbei handelt es sich um eine bekannte Nebenreaktion, bei der eine Rutheniumhydrid-Spezies gebildet wird.^[289–293] Diese ist in der Lage, die Doppelbindung zu isomerisieren.

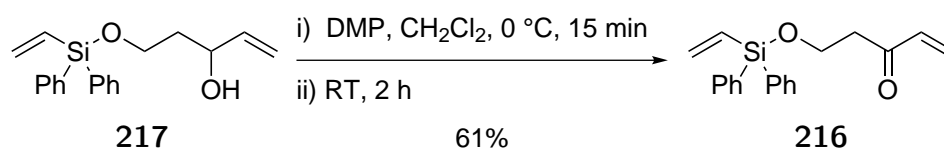


Schema 3.3.28: Versuchte Darstellung des Allylalkohols **240** durch Ringschlussmetathese: oben mit dem Grubbs-II- und unten mit dem Umicore M2 Katalysator.

Da die Ringschlußmetathese des Allylalkohols **217** nicht zielführend war, wurde die Oxi-

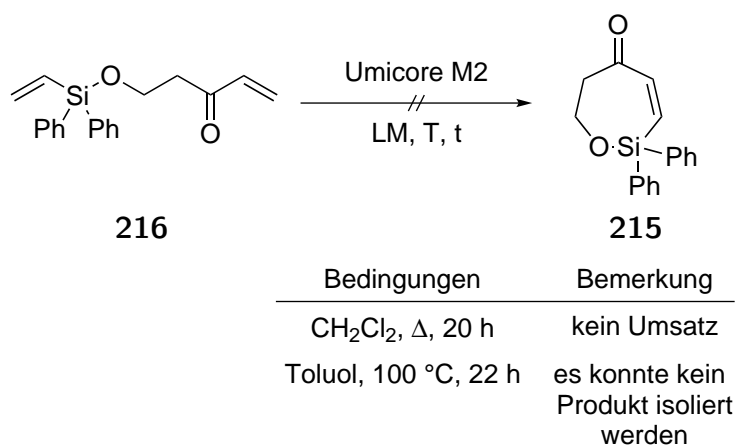
3 Hauptteil

ation zum Enon **216** vorgezogen. Die DMP-Oxidation führte in 61% zu dem Enon **216** (Schema 3.3.29).



Schema 3.3.29: Oxidation des Allylalkohols **217** zum Enon **216**.

Die Ringschlußmetathese des Enons **216** ergab mit dem Umicore M2 Katalysator in refluxierendem CH_2Cl_2 nach 20 h keinen Umsatz (Schema 3.3.30).



Schema 3.3.30: Versuche zur Darstellung des Enons **215** durch Ringschlussmetathese.

Ein Wechsel auf Toluol und 100 °C Reaktionstemperatur führte nach 22 h nach säulenchromatographischer Aufreinigung zu keinem Produkt **215**. Im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts war neben dem Edukt **216** noch eine weitere Verbindung zu erkennen (Abbildung 3.3.4), dabei könnte es sich um das gewünschte Produkt **215** gehandelt haben.

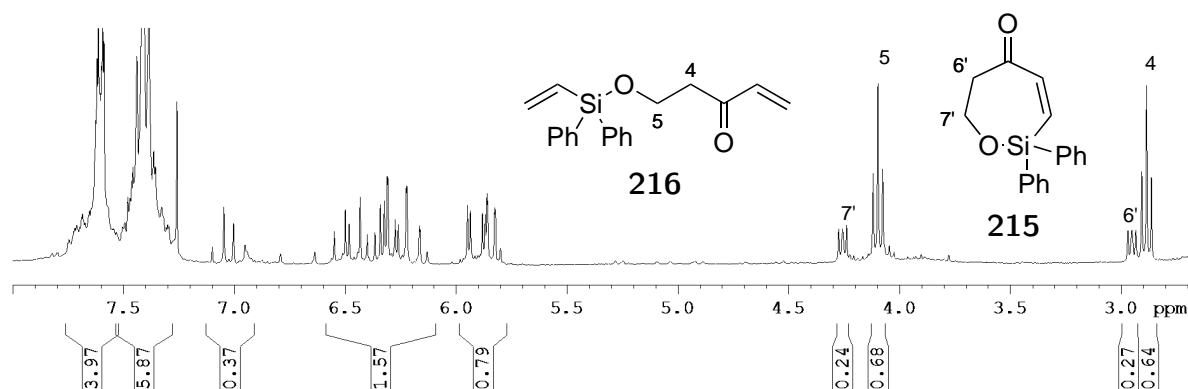


Abbildung 3.3.4: ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts der Ringschlussmetathese (Schema 3.3.30). Die mit den Strichen gekennzeichneten Signale könnten zu dem Silacyclus **215** gehören.

Nachdem die Vinyladdition zu **217** nur mit sehr schlechten Ausbeuten verlief und die Ringschlussmetathese ebenfalls nicht zum Produkt führte, wurde die Synthese des Enons **215** und auch die Synthese des (*R*)-Mevalonolactons (**170**) insgesamt eingestellt.

In diesem Kapitel wurde gezeigt, dass der Silacyclus **176**, nach einer angepassten Literaturvorschrift aus der Arbeitsgruppe um Tacke, in 76% Ausbeute aus Diphenyldivinylsilan (**178**) hergestellt werden konnte. Die anschließende Oxidation zum Enon **175** konnte nicht eine Saegusa-Oxidation bewerkstelligt werden, sondern gelang nur über eine IBX-Oxidation. Bei einer Ausbeute von 20% wurde diese Reaktion abgebrochen, da es sonst zur Bildung des Dienons **207** kam. Die Synthese des racemischen Additionsprodukts **174** wurde in 67% Ausbeute mit MeLi durchgeführt. Die Tamao-Fleming-Reaktion konnte unter verschiedensten Bedingungen weder mit dem Additionsprodukts **174** noch mit dem Silacyclus **176** erfolgreich durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde ein neuer Syntheseweg entwickelt.

Auf dem zweiten Syntheseweg wurde 1,3-Propandiol (**220**) mit Diphenylvinylsilylchlorid (**221**) in sehr guter Ausbeute (93%) zum einfach geschützten Alkohol **219** umgesetzt. Die anschließende Oxidation des Alkohols **219** gelang nur mit der TEMPO-Oxidation in sehr guter Ausbeute (95%) zum Aldehyd **218**. Die Oxidation mit DMP führte mit ca. 50% Ausbeute zum Aldehyd **218**, welcher bei der säulenchromatographischen Aufreinigung zum Silanol **238** hydrolysierte. Dieses Silanol **238** war auch das einzige Produkt, was nach der Swern- bzw. PDC-Oxidation erhalten wurde. Die anschließende Addition von Vinylmagnesiumbromid zum Allylalkohol **217** gelang nur in sehr schlechter Ausbeute von 5% und auch der Zusatz von Certrichlorid brachte keine Verbesserung der Ausbeute. Die Ringschlussmetathese des Allylalkohols **217** war nicht zielführend, da es in Gegenwart des Grubbs-II- sowie

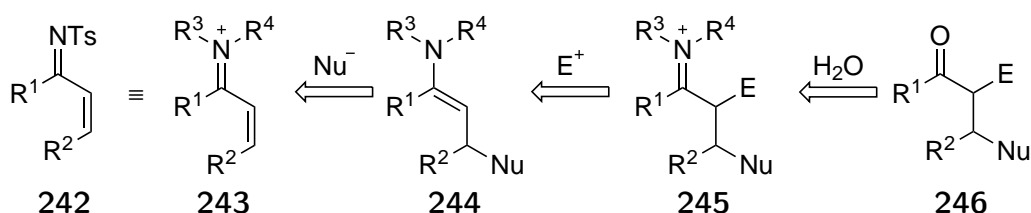
3 Hauptteil

auch des Umicore M2-Katalysators ausschließlich zur Isomerisierung der Doppelbindung kam und so das Keton **241** in über 70% Ausbeute gebildet wurde. Die Oxidation des Allylkohols **217** mit DMP gelang in einer moderaten Ausbeute (61%). Die Ringschlussmetathese des Enons **216** führte bei 40 °C zu keinem Umsatz und bei 100 °C zu vielleicht 25% Produkt **215**, welches sich bei der säulenchromatographischen Aufreinigung zum Silanol **238** hydrolysierte.

Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Si-O-Bindung, die Sollbruchstelle für die Tamao-Fleming-Reaktion, sich sehr leicht spalten lässt. Dies führte bei vielen Reaktionen und/oder bei der Aufarbeitung dazu, dass das Edukt oder das Produkt zum Silanol **238** hydrolysierte.

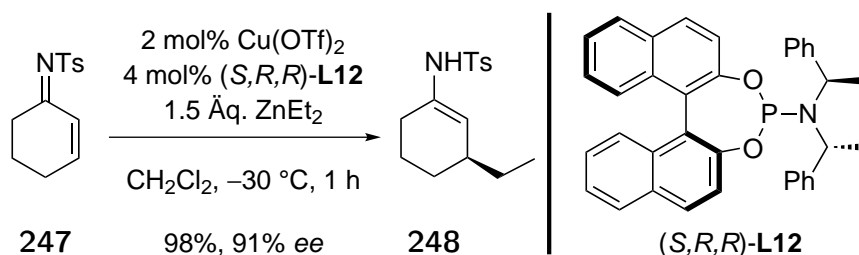
3.4 Iminiumionen

Als Teilaspekt dieser Doktorarbeit sollte untersucht werden, ob Iminiumionen **243** ähnlich reagieren wie die entsprechenden *N*-Tosylimine **242** (Schema 3.4.1). *N*-Tosylimine **242** sind deutlich elektrophiler als die entsprechenden *N*-Alkyl- und *N*-Arylimine, da die elektronenziehende Sulfonylgruppe die Doppelbindung sehr stark polarisiert. Daraus ergibt sich, dass *N*-Tosylimine **242** zu wertvollen Synthesebausteinen wurden, die eine breite Anwendung gefunden haben.^[294–299] Die Doppelbindung in Iminiumionen **243** sollte ebenfalls durch den positiv geladenen Stickstoff sehr stark polarisiert sein.



Schema 3.4.1: Mögliche Syntheseroute zur Darstellung von α,β -disubstituierten Ketonen **246**.

Westmeier untersuchte zum Beispiel die Kupfer-Phosphoramidit-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von ZnEt_2 an das *N*-Tosylimin **247** (Schema 3.4.2).^[299] Die Ausbeuten und die Enantiomerenüberschüsse, die mit dieser Methode für das Additionsprodukt **248** erhalten werden, sind sehr gut bis ausgezeichnet.

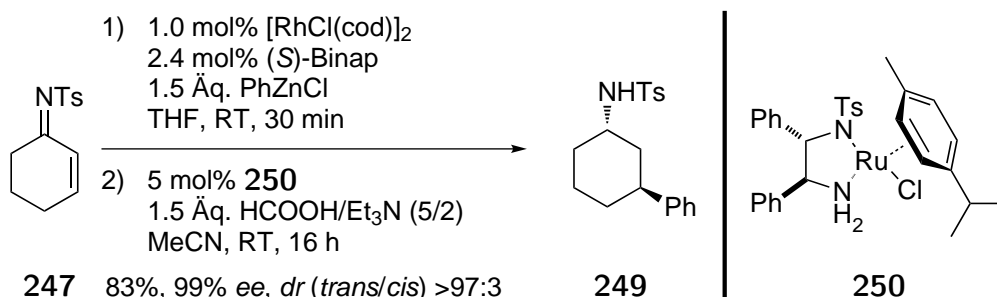


Schema 3.4.2: Kupfer-Phosphoramidit-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von ZnEt_2 an das *N*-Tosylimin **247**.^[299]

Gebhardt hingegen untersuchte die Rhodium-Binap-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von ArZnCl an das *N*-Tosylimin **247** (Schema 3.4.3).^[298] Hierbei wird in einer Metathesereaktion der Arylrest des Arylzinkhalogenids auf den Rhodium-Binap-Katalysator übertragen. Im nächsten Schritt findet eine Carborhodinierung der C-C-Doppelbindung statt und in einer weiteren Metathesereaktion bildet sich der Rhodium-Binap-Katalysator zurück und das Zink-Azaenolat **251** wird gebildet. Dieses wird wegen seiner Hydrolyseempfindlichkeit

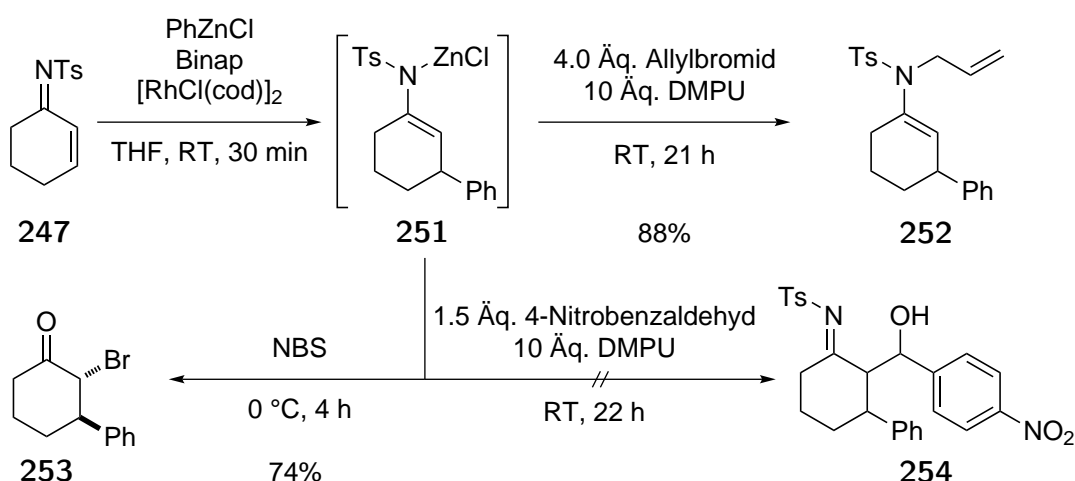
3 Hauptteil

anschließend mit dem Noyori-Transferkatalysator **250** zum Amid **249** reduziert. Die so erhaltenen Amide **249** konnten in guten Ausbeuten und ausgezeichneten Enantiomeren- und Diastereomerenverhältnissen dargestellt werden.



Schema 3.4.3: Rhodium-Binap-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von PhZnCl an das *N*-Tosylimin **247** mit anschließender Reduktion.^[298]

Nach der 1,4-Addition an das *N*-Tosylimin **247** war die anschließende Umsetzung des Zink-Azaenolats **251** mit einem Elektrophil nur bedingt möglich (Schema 3.4.4).^[298] So wurde das Zink-Azaenolat **251** mit Alkylbromiden, wie z.B. Allylbromid (Schema 3.4.4 oben rechts), nicht wie gewünscht am C-2-Kohlenstoff, sondern in 88% Ausbeute am Stickstoff alkyliert. Nur die Umsetzung von **251** mit NBS führte nach der Hydrolyse in 74% Ausbeute zu dem gewünschten Bromid **253**, wohingegen die Umsetzung mit dem reaktiven 4-Nitrobenzaldehyd nicht zum Produkt **254** führte.

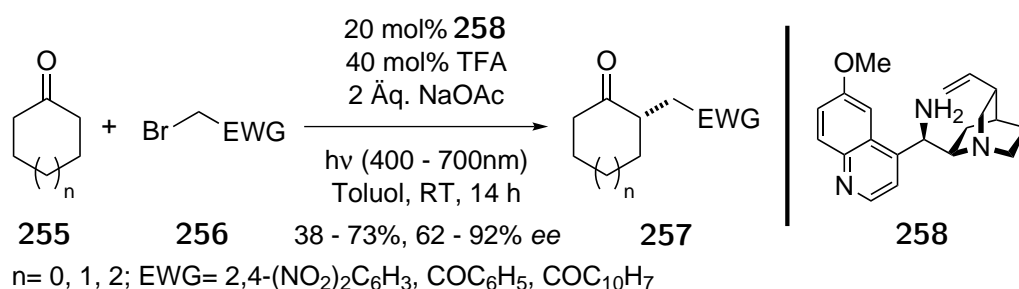


Schema 3.4.4: Versuche zur Folgechemie des Zink-Azaenolats **251** nach Gebhardt.^[298]

Auf der Syntheseroute über die Iminiumionen **243** sollte dieses Problem nicht auftreten, da die Folgechemie der nach der 1,4-Addition erhaltenen Enamine **244** bekannt und etabliert ist (Schema 3.4.7).^[300]

3 Hauptteil

Die Arbeitsgruppe um Melchiorre setzte bereits die cyclischen Ketone **255** in Gegenwart des chiralen Amins **258** ein, um das chirale Additionsprodukt **257** zu erhalten (Schema 3.4.5). Im ersten Schritt bildet sich aus dem Keton **255** und dem Amin **258** das entsprechende Enamin, dieses überträgt dann ein Elektron in das antibindendes Orbital des Elektrophils **256**. Dieses fragmentiert anschließend zu einem Bromid und dem entsprechenden Radikal, welches im nächsten Schritt in einer Radikalrekombination mit dem Radikalkation zu einem Iminiumion reagiert, das zum Produkt **257** hydrolysiert.



Schema 3.4.5: Enantioselektive α -Alkylierung des Ketons **255** von der Arbeitsgruppe um Melchiorre.^[301]

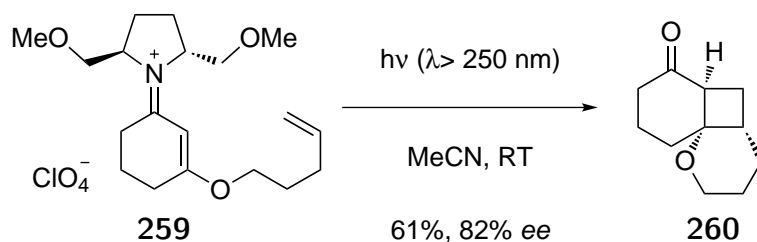
3.4.1 Exkurs Iminiumionen

Iminiumionen rücken in letzter Zeit wieder verstärkt in den Blickpunkt der aktuellen Forschung, besonders auf dem Gebiet der enantioselektiven photochemischen Reaktionen.^[302–304]

Dies liegt daran, dass Iminiumionen ein energetisch tiefer liegendes LUMO besitzen als die entsprechenden Aldehyde, bzw. Ketone und deshalb bessere Elektrophile sind, die leichter von Nukleophilen angegriffen werden können.^[305] Des Weiteren sind sie leicht *in situ* synthetisierbar und können durch Kondensation eines (chiralen) Amins auf einen Aldehyd oder ein Keton dargestellt werden.

Eines der ersten Beispiele für solche photochemischen Reaktionen ist die diastereoselektive, intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition aus der Arbeitsgruppe um Mariano (Schema 3.4.6). In dieser Reaktion wurde das chirale Iminiumion **259** benutzt, um einen Cyclobutanring aufzubauen und nach anschließender Hydrolyse wurde das Produkt **260** in 61% Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuß von 82% erhalten.

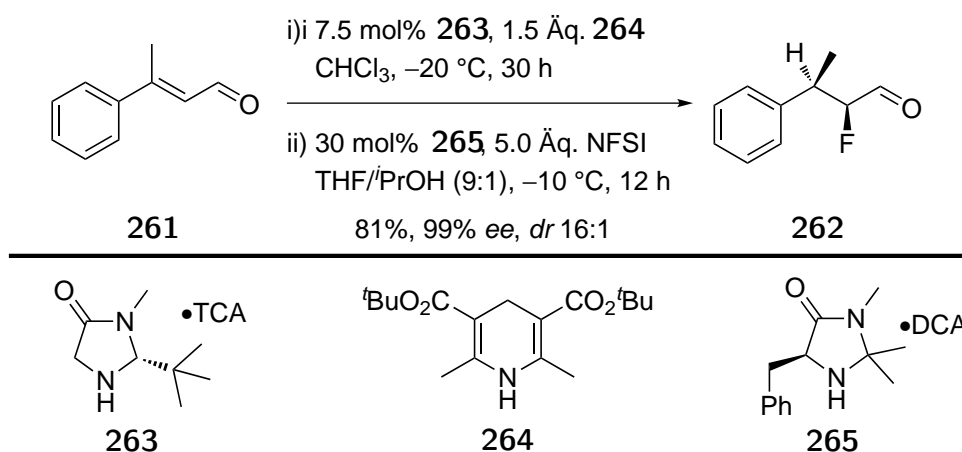
3 Hauptteil



Schema 3.4.6: Diastereoselektive, intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition.^[306]

Auch die Addition von Nukleophilen an Iminiumionen ist seit langem bekannt, so können z.B. bei der Knoevenagel-Reaktion aber nur C-H-acide Nukleophile eingesetzt werden. Dies liegt daran, dass das Amin, welches für die Bildung des Iminiumions erforderlich ist auch als Base benötigt wird, um das Nukleophil zu deprotonieren.

Die Arbeitsgruppe um MacMillan setzte den Hantzsch-Ester **264** ein, um ein Hydrid enantioselektiv auf das aus dem Enon **261** und dem Amin **263** *in situ* gebildete Iminiumion zu übertragen (Schema 3.4.7).^[300,307–309] Anschließend wurde das daraus entstehende Enamin mit NFSI (**29**) mit einer guten Diastereoselektivität (*dr* 3:1) zum Produkt **264** umgesetzt. Die Diastereoselektivität konnte auf 16:1 gesteigert werden, wenn die nukleophile Fluorierung in Gegenwart desamins **265** durchgeführt wurde.

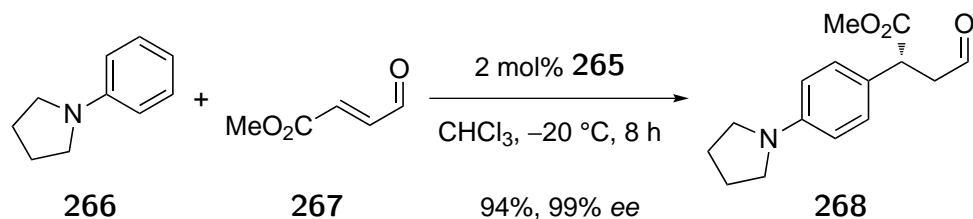


Schema 3.4.7: Enantioselektive 1,4-Reduktion mit anschließender elektrophiler Fluorierung.^[300]

Des Weiteren konnte die Arbeitsgruppe um MacMillan zeigen, dass elektronenreiche Aromaten wie **266** enantioselektiv an Iminiumionen 1,4-addiert werden können (Schema 3.4.8).^[310–312] Dieses Iminiumion wurde *in situ* aus dem α,β -ungesättigten Aldehyd **267** und dem Amin **265** gebildet und reagiert dann in einer S_EAr mit dem elektronenreichen Aromaten **266**. Nach der Hydrolyse des daraus entstehenden Enamins kann der

3 Hauptteil

Aldehyd **268** mit ausgezeichneten Enantimerenüberschüssen (99% *ee*) erhalten werden.

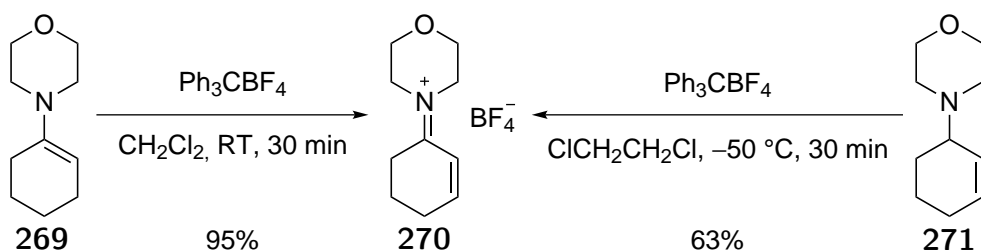


Schema 3.4.8: Enantioselective 1,4-Addition an ein *in situ* gebildetes Iminiumion.^[310]

3.4.2 Eigene Arbeiten

Die Addition von Organometallnukleophilen an Iminiumionen unter Bedingungen wie in Schema 3.4.7 und 3.4.8 ist unbekannt. Dies liegt daran, dass Metallorganyle bereits mit der Carbonylkomponente ober dem Amin reagieren können und die *in situ*-Bildung eines Iminiums nicht möglich wäre. Aus diesem Grund sollte untersucht werden, wie sich vorab synthetisierte Iminiumionen, wie z.B. **259**, gegenüber Metallorganylen verhalten.

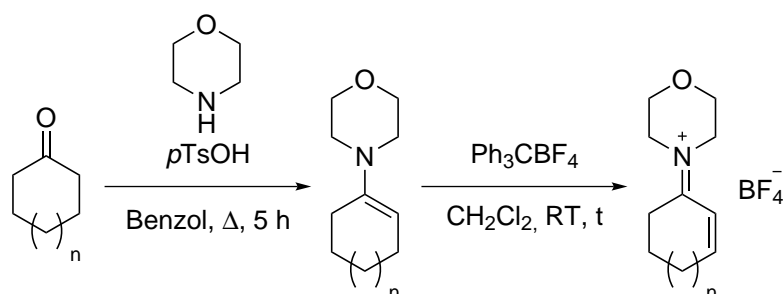
Als Testsubstrat hierfür wurde das achirale Iminiumion **270** verwendet. Dessen Synthese ausgehend von dem Enamin **269** wurde bereits 1980 von Reetz et al. publiziert.^[313] Das Tritylkation abstrahiert ein Hydrid des Enamins **269** und das Iminiumion **270** wird in 95% Ausbeute gebildet. Dabei konnten Reetz et al. zeigen, dass **270** auch aus dem Allylamin **271** mit Trityltetrafluoroborat in 63% Ausbeute hergestellt werden kann.



Schema 3.4.9: Darstellung des Iminiums **270** nach Reetz et al.^[313]

Zudem sollte die Substratbreite für diese Reaktion auf das 5-Ring-Iminiumion **276** und das 7-Ringiminiumion **279** erweitert werden. Besonders das 7-Ring Iminiumion **279** wäre sehr interessant, da dieses aus dem günstigen Cycloheptanon (**277**, Reinheit 99%, 25 g \approx 25 €)^[314] dargestellt werden könnte. Cyclohept-2-enon (**272**) hingegen ist sehr teuer (2.5 g \approx 150 €)^[315] und kann zudem nur in mäßiger Reinheit (80%)^[315] erhalten werden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4.1 zusammengefasst.

Tabelle 3.4.1: Darstellung von verschiedenen Iminiumionen.

Eintrag	n	Keton	Enamin	Ausbeute	t	Iminiumion	Ausbeute
1	1	273	269	90%	30 min	270	82% ^[a]
2	0	274	275	40%	5 h	276	— ^[b]
3	2	277	278	77%	30 min	279	n.B. ^[c]

^[a] Darstellung des Iminiums **270** nach Reetz et al.^[313] ^[b] Zersetzung. ^[c] Nicht Bestimmt, Aufreinigung nicht möglich.

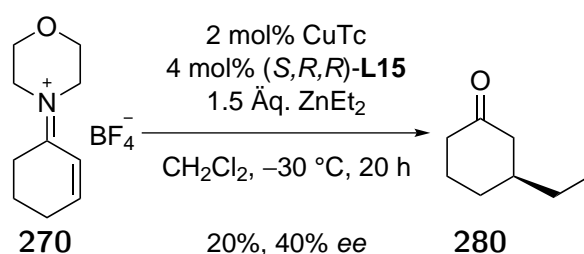
Nach Eintrag 1 wurde Cyclohexanon (**273**) mit Morphin in 90% Ausbeute zum Enamin **269** umgesetzt und anschließend nach der Methode von Reetz et al. in das Iminiumion **270** in 82% Ausbeute überführt. Im Falle von Cyclopentanon (**274**) war bereits die Bildung des Enamins **275** mit 40% Ausbeute schwierig, da es sich bei der destillativen Aufreinigung bereits zersetzte. Des Weiteren führte der Versuch zur Bildung des Iminiums **276** zur Zersetzung des Startmaterials **275** (Eintrag 2). In Eintrag 3 wurde Cycloheptanon (**277**) in 77% Ausbeute in das Enamin **278** überführt und danach dieses in das Iminiumion **279** überführt, dieses konnte anschließend jedoch nicht aufgereinigt werden.

Da die Synthese weiterer Iminiumionen schwierig war, wurde die Untersuchung der 1,4-Addition vorgezogen. Nach der Synthese der Iminiumionen stellte sich heraus, dass diese nur in sehr wenigen und stark polaren Lösungsmitteln (MeOH, MeCN, CH_2Cl_2 , DMSO, DMF) löslich sind und aus diesem Grund einige Reaktionen wie die Rhodium-Binap-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von PhZnCl nicht durchgeführt werden konnten. Des Weiteren stellte sich heraus, dass die Reaktionskontrolle ebenfalls nur sehr schwer möglich war, da das Iminiumion **270** nicht mittels Dünnschichtchromatographie detektieren werden konnte. Aus diesem Grund sollte das Iminiumion **270** zu Cyclohex-2-enon (**50**) im Sauren hydrolysiert werden. Da dieses aber nie vollständig gelang, wurde der Reaktionsverlauf mittels ReactIR[®] verfolgt.

Da die so erhaltenen Iminiumionen alle achiral sind, war angedacht, die Metallorganyle

3 Hauptteil

asymmetrisch mit den im Arbeitskreis von Zezschwitz bekannten Übergangsmetall-katalysierten Additionen einzuführen (Schema 3.4.2 und 3.4.3). Auf Grund der schlechten Löslichkeit von **270** in vielen organischen Lösungsmitteln wurde die Kupfer-Phosphoramidit-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von ZnEt_2 untersucht, da hier bereits von Westmeier gezeigt werden konnte (Schema 3.4.2), dass die *N*-Tosylimine in CH_2Cl_2 unter diesen Bedingungen in sehr guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen zu den entsprechenden Produkten reagieren. Die Reaktion des Iminiumions **270** unter diesen Bedingungen wurde mit dem ReactIR[®] untersucht, um den Reaktionsfortschritt zu beobachten. Dies war aber nicht über die ganze Reaktionszeit möglich, da sich ein farbloser Feststoff an der IR-Sonde abschied und so die Messgenauigkeit verringerte.



Schema 3.4.10: Kupfer-Phosphoramidit-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von ZnEt_2 an das Iminium **270**.

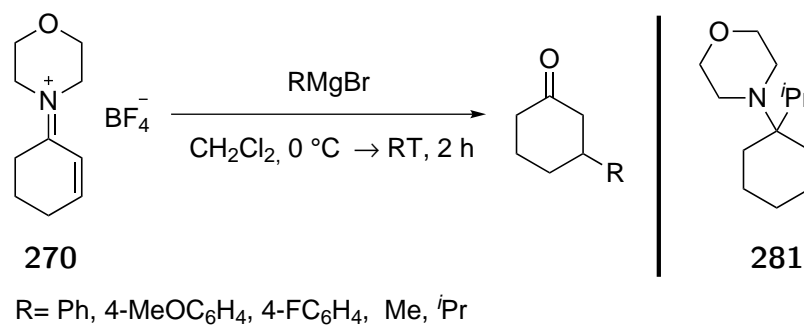
Des Weiteren wurde zwischendurch Proben entnommen, welche mit 6 M Salzsäure behandelt wurden, um etwaiges entstandenes Produkt zum 3-Ethylcyclohexanon (**280**) zu hydrolysieren und dann mittels Gaschromatographie den Enantiomerenüberschuß zu bestimmen. Dabei sank der Enantiomerenüberschuß von 69% *ee* nach 1 h auf 40% *ee* nach 20 h. Zu dieser Zeit wurde die Reaktion abgebrochen, da nach dieser Zeit auch keine Umsatzbestimmung mittels ReactIR[®] mehr möglich war. Es ist davon auszugehen, dass der farblose Feststoff, der sich an der IR-Sonde abgeschieden hatte, eine inaktive Kupfer-Phosphoramidit Spezies war. Der Kupfer-Phosphoramidit-Komplex katalysierte erst die asymmetrische 1,4-Addition, dies würde für die 69% *ee* nach 1 h sprechen, und schied sich anschließend als katalytisch inaktive Spezies an der IR-Sonde ab. Da somit kein Katalysator mehr vorhanden war, kam es durch die Hintergrundreaktion des ZnEt_2 mit dem Iminium **270** zu einer Verringerung des Enantiomerenüberschusses auf 40% *ee* nach 20 h.

Da sich die asymmetrische 1,4-Addition an das Iminium **270** schwieriger gestaltete als zuerst angenommen, sollte zunächst die unkatalysierte Addition von Metallorganylen untersucht werden.

3 Hauptteil

Gemäß der nachfolgenden Tabelle 3.4.2 wurde das Iminiumion **270** in ersten Testreaktionen mit verschiedenen Grignardreagenzien umgesetzt.

Tabelle 3.4.2: Umsetzung des Iminiumions **270** mit verschiedenen Grignardverbindungen.



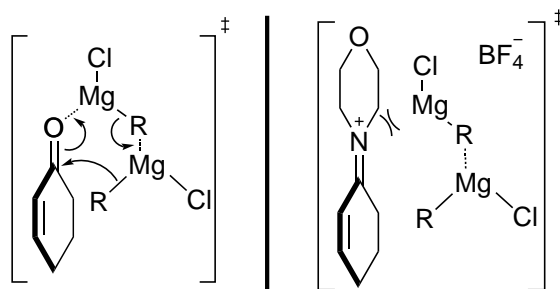
Eintrag	R	Produkt	Ausbeute
1	Ph	282	51% ^[a]
2	4-MeOC ₆ H ₄	283	18%
3	4-FC ₆ H ₄	284	19%
4	Me	187	— ^[b]
5	<i>i</i> Pr	281	32%

^[a] Reaktionszeit ca. 15 sec. ^[b] Zersetzung.

Nach Eintrag 1 wurde **270** mit PhMgBr in CH₂Cl₂ umgesetzt und nach der Hydrolyse konnte das 3-Phenylcyclohexanon (**282**) in 51% Ausbeute erhalten werden. Erstaunlicherweise kam es bei dieser Reaktion nicht wie zu erwarten zu dem 1,2-Additionsprodukt, wie bei den *N*-Tosyliminen **242**, sondern zum 1,4-Additionsprodukt **282**.^[199,316] Ein erster Versuch die Regioselektivität zu erklären ist, dass es bei einer 1,2-Addition eines Grignardreagenzes an ein Enon zur Ausbildung eines sechsgliedrigen Übergangszustand kommt, in dem der Carbonylsauerstoff an das Magnesium eines Grignard-Reagenzes koordiniert (Schema 3.4.11). Das Magnesium koordiniert über seinen organischen Rest ein weiteres Molekül Grignard-Reagenzes, welches wiederum seinen organischen Rest auf den Carbonylkohlenstoff überträgt.^[317] Die Ausbildung eines solchen Übergangszustandes wäre bei einem Iminiumion nicht möglich, da dieser über kein freies Elektronenpaar verfügt und somit eine Lewis-Säure-/Lewis-Base-Wechselwirkung zwischen dem Stickstoff und dem Magnesium nicht existiert. Dadurch wäre die räumliche Nähe des Grignard-Reagenzes zum Iminiumkohlenstoff nicht mehr gegeben und der Angriff des Nukleophils könnte dann an der sterisch leichter zugängliche β -Position stattfinden. Für eine genaue Aussage, warum es hier zu einer 1,4- und nicht zu einer 1,2-Addition kommt, müsste man theoretische Berechnungen bezüg-

3 Hauptteil

lich der Grenzorbitale sowie der energetischen Lage der Übergangszustände durchführen.



Schema 3.4.11: Links: Postulierter Übergangszustand der Addition eines Grignardreagenzes an **50**.^[317] Rechts: Postulierte elektrostatische Abstoßung zwischen dem Iminium-Stickstoff und dem überbrückenden Magnesiumatom.

Wie bereits oben beschrieben, war es nur mittels ReactIR[®] möglich, den Reaktionsverlauf zu verfolgen, diese zeitaufgelöste Darstellung ist in Abbildung 3.4.1 links zu sehen. In dem rechten Teil der Abbildung wurden zur besseren Veranschaulichung der Verlauf der Intensität der Iminiumbande des Edukts **270** bei 1616 cm^{-1} und die Stickstoff-Kohlenstoffbande des Additionsprodukts bei 1065 cm^{-1} abgebildet. Aus diesem ist zu sehen, dass die Reaktionsdauer bei ca. 15 sec liegt. Eine ganz genaue Aussage ist aber hier nicht möglich, da das Zeitintervall zwischen der Messung von zwei IR-Spektren 15 sec beträgt.

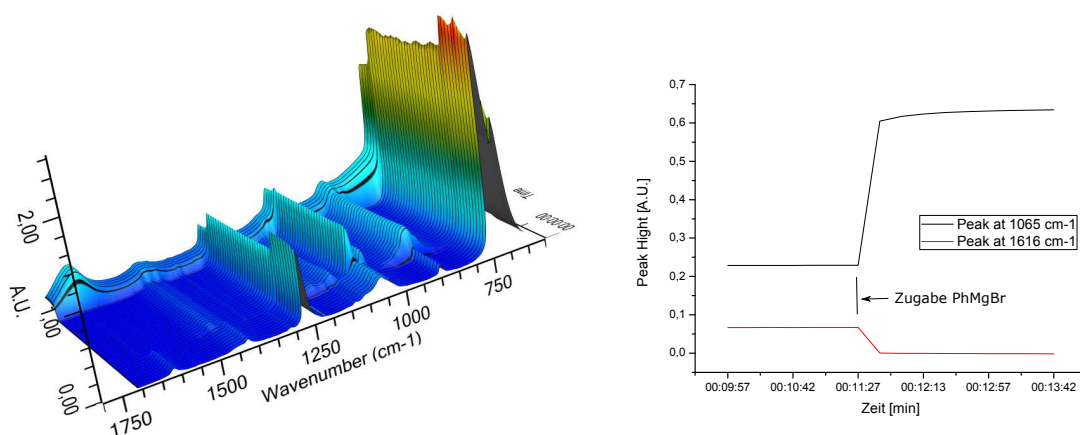


Abbildung 3.4.1: Links: Zeitaufgelöste Darstellung der mittels ReactIR[®] erhaltenen IR-Spektren aus der Addition von PhMgBr an **270** (Tabelle 3.4.2 Eintrag 1). Rechts: Verlauf der Intensität der Iminiumbande des Edukts **270** bei 1616 cm^{-1} und der Stickstoff-Kohlenstoffbande des Additionsprodukts bei 1065 cm^{-1} .

Diese Messung sollte eigentlich nochmal mit einem anderen Messmodus mit einem kleinerem Zeitintervall zwischen zwei Messungen wiederholt werden und aus diesem sollte auch die Geschwindigkeitskonstante für diese Reaktion bestimmt werden. Doch kam es kurze Zeit

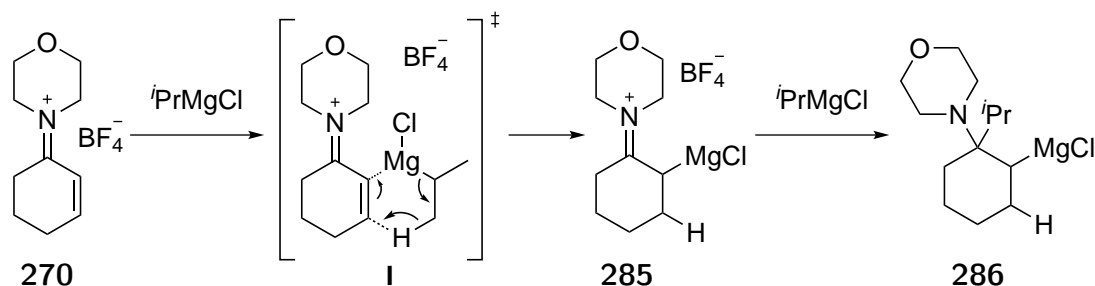
3 Hauptteil

später zu einer Beschädigung der IR-Sonde und somit ist dies der einzige detektierte zeitaufgelöste Reaktionsverlauf dieser Reaktion.

Da die IR-Sonde bis zum Ende dieses Projektes nicht wieder repariert worden war, wurde die Reaktionsdauer für alle anderen Grignardadditionen auf 2 h gesetzt. Dies sollte unter der Berücksichtigung einer Reaktionszeit von unter 15 sec bei der PhMgBr-Addition für alle anderen Additionen genug Zeit bieten, um vollständig zu reagieren, wenn auch dies nicht mit Gewissheit gesagt werden kann.

Nach Eintrag 2 und 3 wurden mit 4-MeOC₆H₄MgBr und 4-FC₆H₄MgBr ein elektronenreicher und ein elektronenarmer Aromat in 3-Position mit 18% Ausbeute, bzw. 19% Ausbeute eingeführt. Diese schlechten Ausbeuten kann man nicht erklären, außer dass der Umsatz nach 2 h doch noch nicht vollständig und noch Edukt **270** vorhanden war. Auch bei diesen Versuchen kam es ausschließlich zur 1,4-Addition und eine 1,2-Addition wurde nicht beobachtet.

Neben aromatischen Grignardreagenzien sollten auch Alkylgrignardreagenzien getestet werden. Die Addition von MeMgI (Eintrag 4) führte nur zur Zersetzung des Edukts **270**. Bei der Verwendung von ⁱPrMgBr kam es zu einer interessanten Nebenreaktion, das erhaltene Produkt war nicht das 1,4-Additionsprodukt, sondern das 1,2-Additionsprodukt an das α,β -gesättigte Iminiumion. Eine mögliche Erklärung, wie dieses Produkt **281** entstanden sein könnte, ist eine Grignard-Reduktion des Edukts **270** über den Übergangszustand **I** zu der Zwischenstufe **285**. Danach könnte ein weiteres Äquivalent ⁱPrMgBr an die Zwischenstufe **285** addieren und nach anschließender Hydrolyse des 1,2-Additionsproduktes **286** würde man Produkt **281** erhalten (Schema 3.4.12). Dieser postulierte Mechanismus müsste auch theoretisch berechnet werden, da die Zwischenstufe **285** sich zwar theoretisch bilden könnte, aber durch das Abspalten von MgBr⁺ könnte sich das Enamin **269** bilden und nach der Hydrolyse das Cyclohexanon (**273**) bilden. Was dagegen spricht, ist die Tatsache, dass dieses nicht im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts nach der Aufarbeitung sichtbar war.



Schema 3.4.12: Möglicher Mechanismus zur Bildung des Produkts **281**.

Nach diesen Versuchen wurde dieses Projekt eingestellt, da ohne das ReactIR[®] keine Reaktionskontrolle und somit keine Aussage bezüglich des Umsatzes bei weiteren Reaktionen möglich war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Addition von Metallorganylen an Iminiumionen bislang nicht erforscht und deshalb ein interessantes Forschungsgebiet ist. Die Synthese des Iminiumions **270** nach Reetz et al. ließ sich nicht auf das 5-Ring-Iminiumion **276** übertragen, da sich dieses bei der Synthese zersetzte. Die Synthese des 7-Ring-Iminiumions **279** war möglich, dieses ließ sich anschließend nicht aufreinigen, so dass alle weiteren Experimente mit dem 6-Ring-Iminiumion **270** durchgeführt wurden.

Die anschließenden Umsetzungen gestalteten sich auf Grund der schlechten Löslichkeit des Iminiumions **270** in vielen organischen Lösungsmitteln und einer Umsatzkontrolle, die nur mittels ReactIR[®] möglich war, als sehr schwierig.

Die asymmetrische Kupfer-Phosphoramidit-katalysierte 1,4-Addition von ZnEt_2 an das Iminiumion **270** führte in 20% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuß von 40% zu (*S*)-3-Ethylcyclohexanon (**280**). Der Enantiomerenüberschuß verringerte sich bei dieser Reaktion von 69% nach 1 h auf 40% nach 20 h, was für eine unspezifische Hintergrundreaktion spricht. Des Weiteren war bei dieser Reaktion keine Umsatzbestimmung mittels ReactIR[®] möglich, da sich ein farbloser Feststoff an der Sonde abschied und somit die Messgenauigkeit verringerte.

Da die asymmetrische 1,4-Addition schwieriger verlief als angenommen, wurde die Reaktivität des Iminiumions **270** gegenüber verschiedenen Grignardreagenzien untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Grignardreagenzien nicht zu den erwartenden 1,2-Additionsprodukten reagierten. Bei der Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid wurde ausschließlich das 1,4-Additionsprodukt mit 51% Ausbeute in 15 sec gebildet. Die Addition von 4-Methoxy- und 4-Fluorphenylmagnesiumbromid gelang nur in schlechten Ausbeuten (18% und 19%), da

3 Hauptteil

aber zu diesem Zeitpunkt das ReactIR[®] nicht funktionsfähig war, wurde die Reaktionszeit auf 2 h festgelegt und ein vollständiger Umsatz konnte nicht sicher gestellt werden. Bei der Addition von Methylmagnesiumiodid an das Iminiumion **270** kam es nur zur Zersetzung und bei der Addition von Isopropylmagnesiumbromid kam es zur Bildung von 4-(1-Isopropylcyclohexyl)morpholin (**281**). Ein möglicher Mechanismus hierfür wäre eine Grignardreduktion mit anschließender 1,2-Addition eines weiteren Äquivalents Isopropylmagnesiumbromid. Da das ReactIR[®] nicht einsatzfähig war, wurden keine weiteren Reaktionen untersucht.

3.5 Synthese von Iromycin/Piericidin-Hybriden

Die Iromycine wurden erstmals in einer Bodenprobe in der Nähe von Göttingen aus *Streptomyces bottropensis* Dra 17 isoliert.^[318] Die natürlich vorkommenden Iromycine konnten anhand von NMR-spektroskopischen Daten und durch eine Einkristallstrukturanalyse strukturell eindeutig aufgeklärt werden (Abbildung 3.5.1). Die Iromycine besitzen alle einen vollständig substituierten Pyridonring sowie eine zweifach ungesättigte Seitenkette.

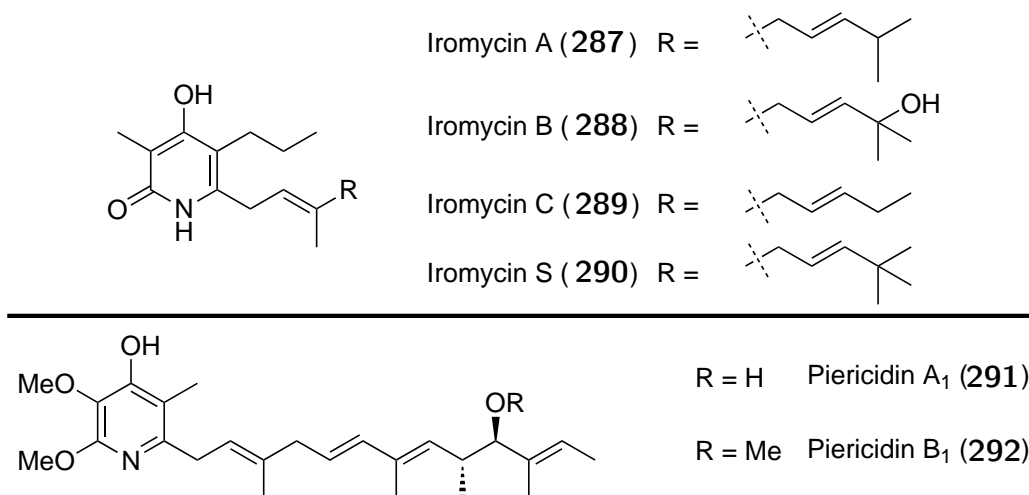


Abbildung 3.5.1: Ausgewählte Iromycine (oben) und Piericidine (unten).

Dabei wies Iromycin A (287) eine antibakterielle Wirkung gegen *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* und *Streptomyces*, welche für die Kartoffelfäule verantwortlich sind, auf.^[319]

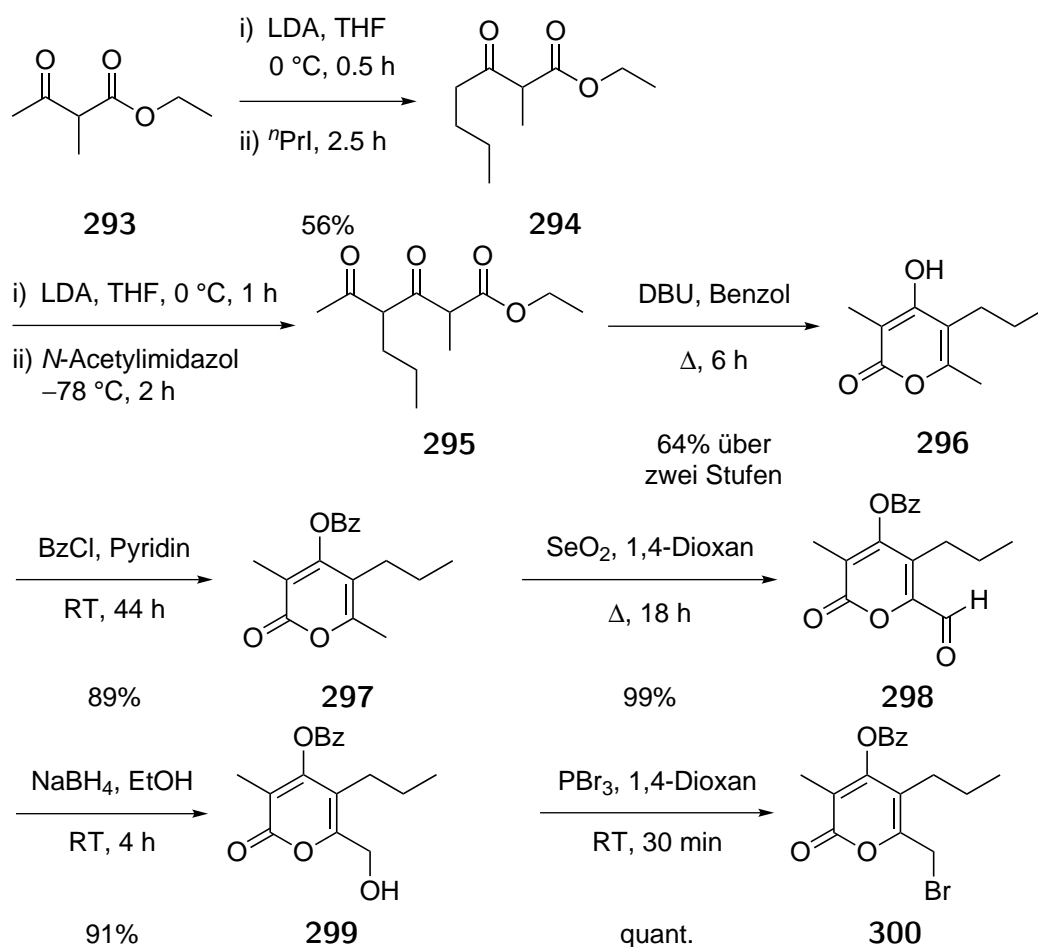
Des Weiteren inhibieren die Iromycine die NO-Synthase, diese ist zuständig für die Produktion des Neurotransmitters Stickstoffmonoxid.^[319] Stickstoffmonoxid wird zum Beispiel in den *Streptomyces* dafür verwendet, um das Phytotoxin Thaxtomin A zu synthetisieren. Iromycine inhibieren auch selektiv den Komplex-I der mitochondrialen Atmungskette. Bei den SAR-Experimenten (Structure-Activity-Relationship) an Rinderherz-Mitochondrien stellte sich heraus, dass das Iromycin A (287) von allen natürlichen Iromycinen die höchste Aktivität aufwies.^[320] Iromycin B (288) hingegen wies die geringste Aktivität auf, was darauf schließen lässt, dass 288 ein oxidatives Abbauprodukt von Iromycin A (287) ist. Iromycin C (289), welches sich durch eine Methylgruppe in der Seitenkette unterscheidet, liegt zwischen Iromycin A (287) und Iromycin B (288) bezüglich der Aktivität. Die höchste Aktivität aller Iromycine wies aber das synthetisch hergestellte Iromycin S (290) auf.

Eine strukturelle Ähnlichkeit zu den Iromycinen weisen die Piericidine 291 und 292 auf. Diese sind die besseren Komplex-I Inhibitoren, dafür sind dieser aber sehr viel cytotoxi-

scher als die Iromycine.^[320] Aus diesem Grund entwickelten sich die Iromycine zu einem interessanten Forschungsgebiet.

3.5.1 Stand der Synthese

Die Synthese der Iromycine und deren Hybride geht größtenteils auf die Doktorarbeit von Shojaei zurück.^[321] Der eingeschlagene Syntheseweg sah vor, das Ringfragment und die Seitenkette getrennt voneinander zu synthetisieren, um eine möglichst große Vielfalt an Iromycinen und deren Analoga schnell herstellen zu können.



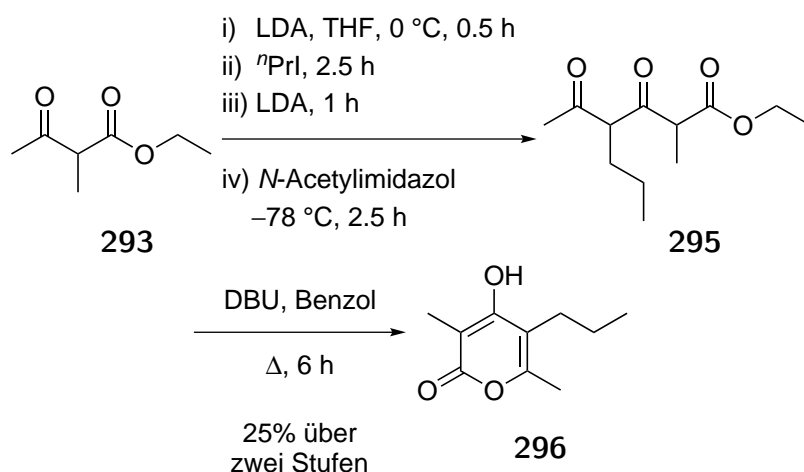
Schema 3.5.1: Synthese des Bromides **300** nach Shojaei.^[321]

Im ersten Schritt wurde der β -Ketoester **293** mit LDA zweifach deprotoniert und gemäß der Hauserschen-Regel an der γ -Position mit n Propyliodid alkyliert. Dieser β -Ketoester **294** wurde wieder mit LDA zweifach deprotoniert, mit *N*-Acetylimidazol acyliert und mit DBU in Benzol zum Pyron **296** cyclisiert. Die Hydroxyfunktion wurde anschließend mit Benzoylchlorid geschützt und die Methylgruppe an C-6 mit Selendioxyd zum Aldehyd **298** oxidiert.

3 Hauptteil

Dieser wurde im nächsten Schritt mit Natriumborhydrid zum Alkohol **299** reduziert und mit Phosphortribromid in das entsprechende Bromid **300** überführt.

Richter konnte in seiner Diplomarbeit zeigen, dass der β -Ketoester **295** in einer Eintopfsynthese dargestellt werden kann, indem nach der Alkylierung nochmal mit LDA das Molekül deprotoniert und dann acyliert wird.^[322]



Schema 3.5.2: Vereinfachte Synthese des β -Ketoester **295** nach Richter.^[322]

Analog dieser Syntheseroute, in struktureller Analogie zu den Piericidinen, wurde das Ringfragment **301** mit einer Methylgruppe an C-5 statt einer n Propylgruppe dargestellt.

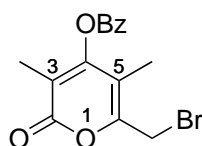
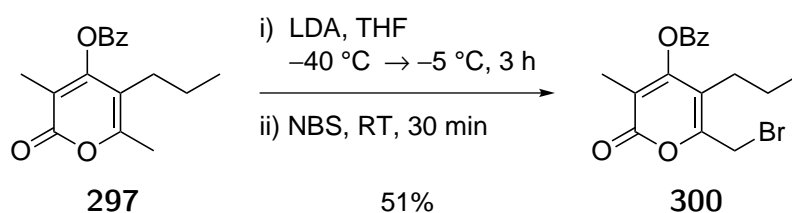


Abbildung 3.5.2: Das Ringfragment **301**.

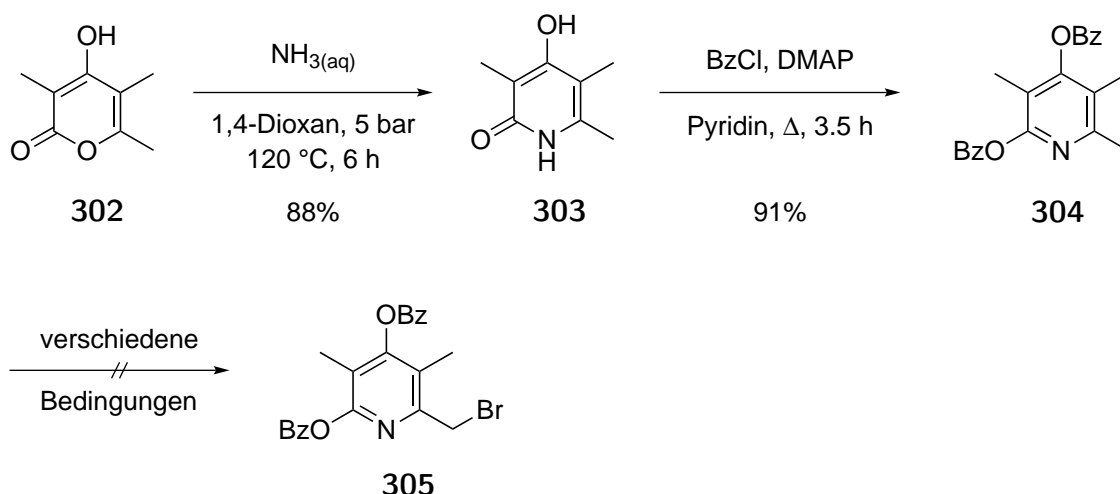
Bernhammer konnte die Darstellung des Bromides **300** dahingehend vereinfachen, dass er das Benzoyl-geschützte Pyron **297** mit LDA regioselektiv an der C-6 Methylgruppe deprotonierte und mit NBS in das Bromid **300** überführte (Schema 3.5.3).^[323]



Schema 3.5.3: Vereinfachte Synthese des Bromids **300** nach Bernhammer.^[323]

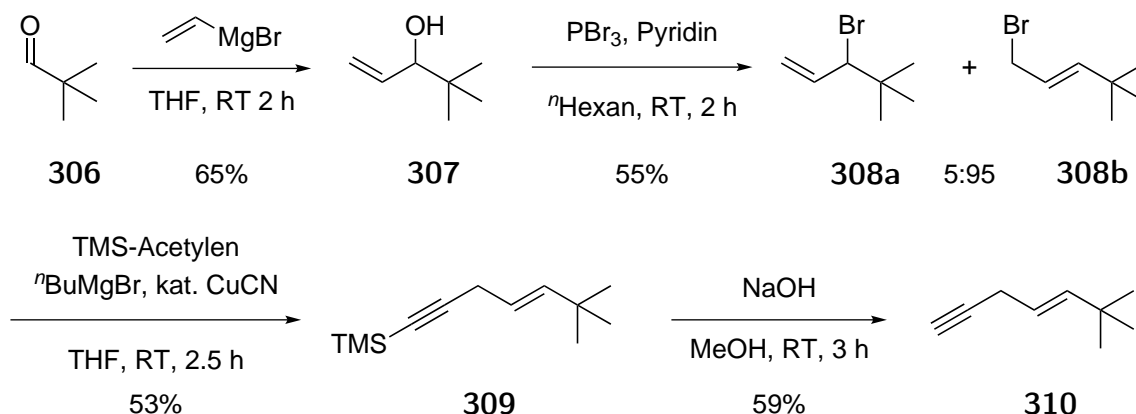
3 Hauptteil

Aufgrund von Problemen bezüglich der Umsetzung der Pyrone **300** zu den entsprechenden Pyridonen **320** und **321** auf späteren Synthesestufen (Schema 3.5.9) sollte in der eigenen Diplomarbeit diese Transformation vorgezogen werden.^[324] Dieses gelang auch mit sehr guten Ausbeute genau so wie die anschließende Schützung zu dem Pyridin-Derivat **304** (Schema 3.5.4). Eine Umsetzung zu dem Bromid **305** gelang aber nicht.



Schema 3.5.4: Versuchte Synthese des Bromids **305**.^[324]

Die Synthese der Seitenkette **310** erfolgte nach Shojaei über eine Addition von Vinylmagnesiumbromid an Pivaloylaldehyd **306**.^[321] Der daraus resultierende Alkohol **307** wurde mit Phosphortribromid in die Bromide **308a** und **308b** überführt. Diese wurden in einer Kupfer-katalysierten Reaktion mit deprotoniertem Trimethylsilylacetylen in das 1,4-Inen **309** überführt, welches im nächsten Schritt mit Natriumhydroxid entschützt wurde (Schema 3.5.5).

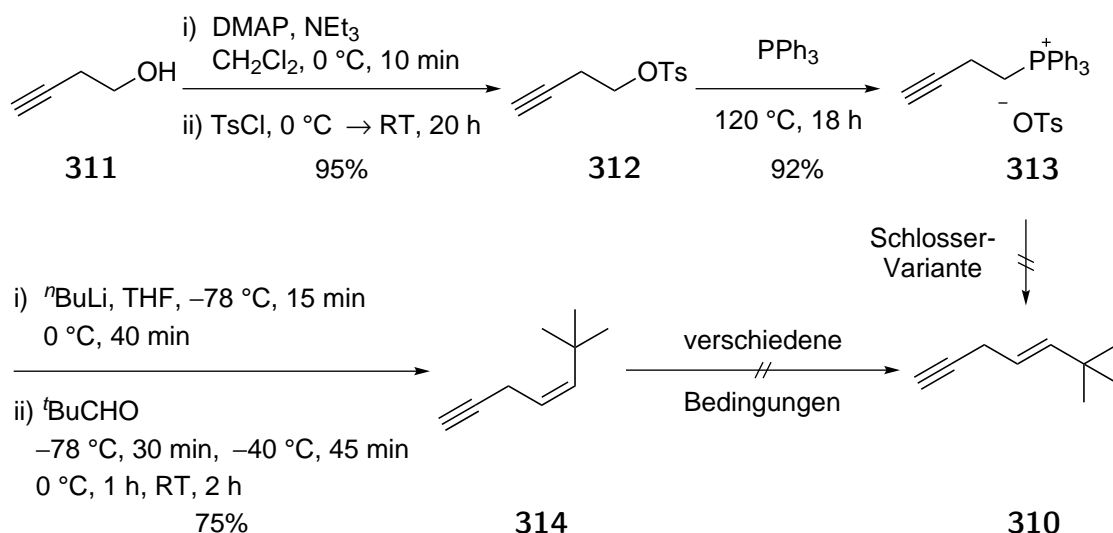


Schema 3.5.5: Synthese der Seitenkette **310** nach Shojaei.^[321]

In der eigenen Diplomarbeit wurde ausgehend von Butinol **311** die Hydroxyfunktion im

3 Hauptteil

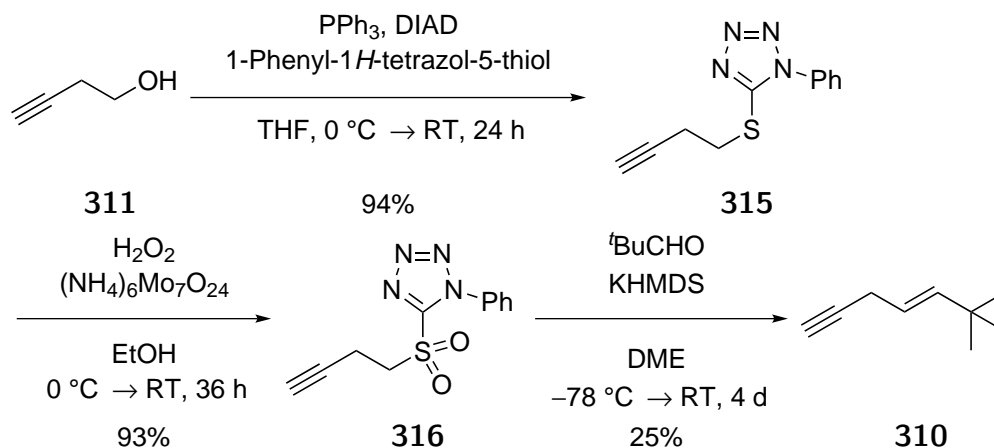
ersten Schritt mit Tosylchlorid geschützt und anschließend mit Triphenylphosphin in das entsprechende Wittig-Salz **313** überführt.^[324] Dieses wurde mit Pivaloylaldehyd **306** in einer Wittig-Reaktion selektiv und in guter Ausbeute in die *Z*-Seitenkette **314** überführt. Die anschließende *E/Z*-Isomerisierung blieb erfolglos. Der Versuch, die *E*-Seitenkette **310** über die Schlosser-Variante der Wittig-Reaktion aufzubauen, gelang ebenfalls nicht (Schema 3.5.6).



Schema 3.5.6: Versuchte Synthese der *E*-konfigurierten Seitenkette **310** über eine Wittig-Reaktion mit anschließender *E/Z*-Isomerisierung.^[324]

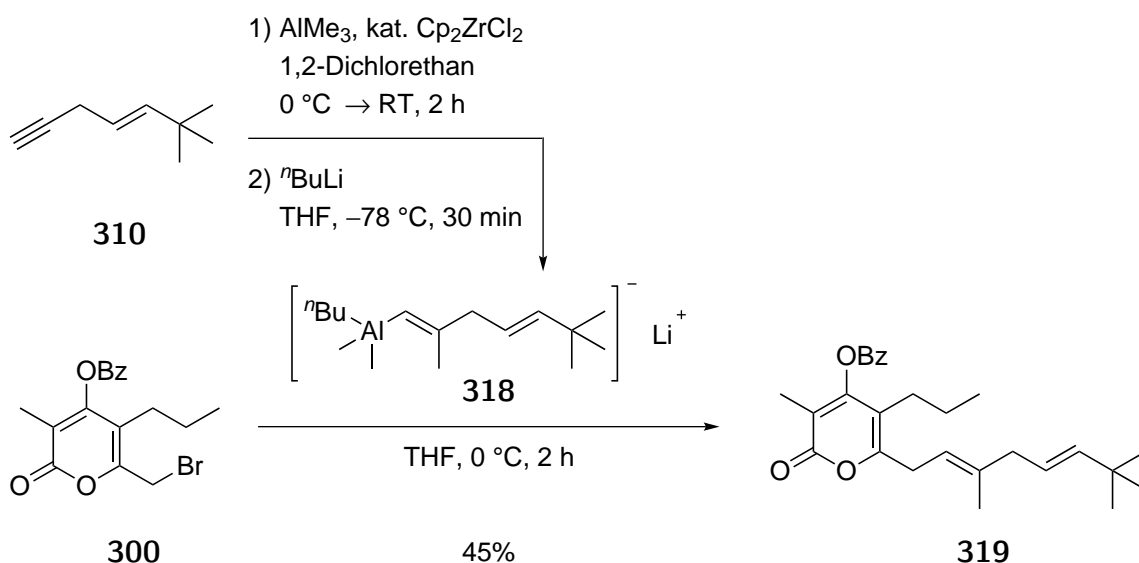
Vielversprechender war die Synthese der *E*-Seitenkette **310** über eine Julia-Kocienski-Reaktion. Dafür wurde im ersten Schritt Butinol **311** unter Mitsunobu-Bedingungen in den Thioether **315** überführt und danach mit Ammoniummolybdat und Wasserstoffperoxid zur entsprechenden Sulfonylverbindung **316** oxidiert. Diese wurde anschließend mit KHMDS deprotoniert und mit Pivaloylaldehyd **306** umgesetzt, sodass die *E*-Seitenkette **310** in 25% Ausbeute synthetisiert werden konnte (Schema 3.5.7). Die mäßige Ausbeute von 25% ist auf die Flüchtigkeit der Seitenkette **310** und die schlechte Abtrennbarkeit vom DME zurückzuführen.

3 Hauptteil



Schema 3.5.7: Synthese der *E*-konfigurierten Seitenkette **310** über eine Julia-Kocienski-Reaktion.^[324]

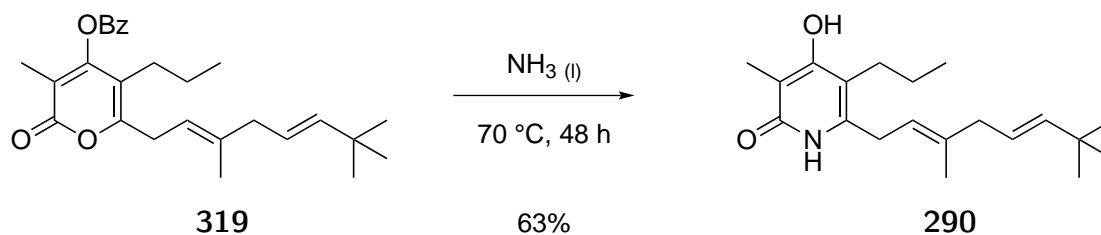
Um die Seitenkette **310** mit dem Ringfragment **300** zu koppeln, wurde die Dreifachbindung Zirkon-katalysiert mit AlMe_3 carboaluminiert und mit $n\text{BuLi}$ in das Aluminat **318** überführt.^[321] Dieses reagierte mit dem Bromid **300** ohne einen weiteren Übergangsmetall-Katalysator zu dem Pyron **319** (Schema 3.5.8).



Schema 3.5.8: Kupplung des Bromides **300** mit der Seitenkette **310** nach Shojaei.^[321]

Dieses Pyron **319** wurde im Autoklaven mit flüssigem Ammoniak in das Pyridon **290** überführt, wobei in diesem Schritt auch die Benzoylschutzgruppe abgespalten wurde (Schema 3.5.9).^[321]

3 Hauptteil



Schema 3.5.9: Transformation des Pyrons **319** zum Iromycin S (**290**).^[321]

Entlang der Syntheseroute von Shojaei konnte Richter auch die Iromycin/Piericidin-Hybride **320** und **321** herstellen (Abbildung 3.5.3).^[322]

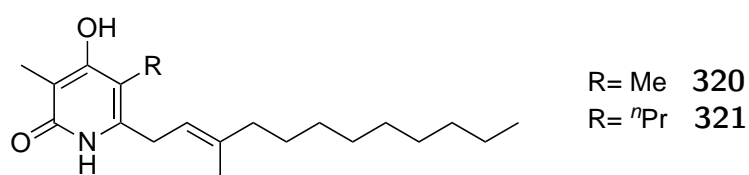
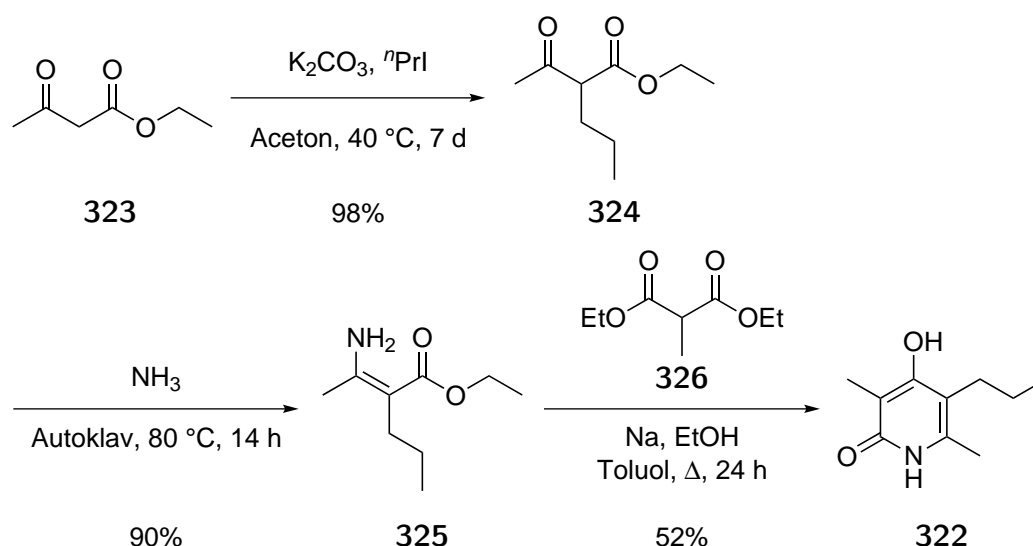


Abbildung 3.5.3: Auswahl an weiteren dargestellten Iromycin/Piericidin-Hybriden **320**, **321** nach Richter.^[322]

3.5.2 Eigene Arbeiten im Rahmen der Dissertation

Als erstes sollte die Synthese des Ringfragments **322** nochmal überarbeitet werden, da diese Syntheseroute für große Ansätze wenig geeignet war. Hierfür wurde die literaturbekannte Synthese für das Pyridon **303** abgewandelt. Im ersten Schritt wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von Ravia et al. Ethylacetoacetat (**323**) mit n -Propyliodid in Gegenwart von Kaliumcarbonat in 98% Ausbeute alkyliert (Schema 3.5.10).^[325] Anschließend wurde nach einer angepassten Literaturvorschrift von Mittelbach et al. β -Ketoester **324** mit Ammoniak im Autoklaven in das entsprechende Enamin **325** mit 90% Ausbeute überführt und dieses danach mit Methylmalonsäurediethylester (**326**) in Gegenwart von Natriumethanolat in das Pyridon **322** in 52% Ausbeute umgesetzt.^[326] Ein Vorteil dieser Methode ist, dass keine säulenchromatographische Aufreinigung nötig ist. Mittelbach et al. konnten über diese Route, ausgehend von dem 2-Methylethylacetoacetat (**293**) das Pyridon **303** in 75% herstellen.

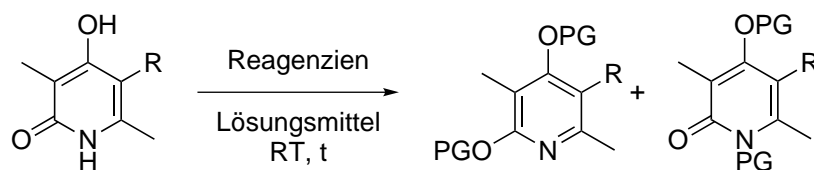


Schema 3.5.10: Neue Syntheseroute zur Darstellung des Pyridons **322**.

Da die Bromierung des Benzoyl-geschützten Pyridons **304** zum Bromid **305** nicht erfolgreich war (Schema 3.5.4) (die Deprotonierung mit BuLi führte meist nur zur Entschützung) sollten andere Schutzgruppen untersucht werden. Die Wahl fiel auf die sterisch anspruchsvollere Pivaloyl- sowie auf die Methyl-, TBS- und MOM-Schutzgruppe.

3 Hauptteil

Tabelle 3.5.1: Schützungen der Pyridone **303** und **322**.



R = Me **303**

PG = Piv

327a

327b

TBS

328a

328b

Me

329a

329b

MOM

330a

330b

ⁿPr **322**

MOM

331a

331b

Eintrag	R	Reagenzien	Lösungsmittel	t	Ausbeute	Verhältnis a:b
1	Me	PivCl, DMAP	Pyridin	16 h	90%	>95:5 ^[a]
2	Me	TBSCl, NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	20 h	83%	>95:5 ^[a]
3	Me	Me ₂ SO ₄ , BaO, Ba(OH) ₂	DMF	15 h	0% ^[b]	
4	Me	Me ₂ SO ₄ , NaH	THF	16 h	0% ^[b]	
5	Me	MOMCl, NaH	THF	26 h	61%	67:33 ^[c]
6	ⁿ Pr	MOMCl, NaH	THF	10 d	73%	77:23 ^[a]
7	Me	MOMCl, NEt ⁱ Pr ₂	CH ₂ Cl ₂	24 h	60%	91:9 ^[c]
8	Me	MOMCl	NEt ₃	24 h	60%	75:25 ^[c]
9	Me	MOMCl, K ₂ CO ₃	DMF	21 h	88%	>95:5 ^[c]

^[a] Nach säulenchromatographischer Aufreinigung. ^[b] Bei vollständigem Umsatz konnte kein Produkt erhalten werden. ^[c] Bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

Die Umsetzung des Pyridons **303** mit Pivaloylchlorid zum *O,O*-geschützten Pyridin **327a** gelang in einer sehr guten Ausbeute, das *N,O*-geschützte Pyridon **327b** wurde nicht beobachtet (Eintrag 1). Die Einführung der TBS-Schutzgruppe gelang in einer guten Ausbeute, wobei auch hier nur das *O,O*-geschützte Pyridin **328a** beobachtet wurde (Eintrag 2). Die Methylierung zu **329a/329b** konnte weder mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Bariumhydroxid und Bariumoxid (Eintrag 3) noch mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Natriumhydrid (Eintrag 4) erzielt werden.^[327,328] Die Umsetzung von **303** mit MOMCl in Gegenwart von Natriumhydrid führte in 61% Ausbeute zum *O,O*-geschützten Pyridin **330a** (Eintrag 5).^[329] Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts war zu erkennen, dass sich auch das *N,O*-geschützte Pyridon **330b** im Verhältnis 67:33 gebildet hatte (Abbildung 3.5.4). Dieses zersetzte sich bei der säulenchromatographischen Aufreinigung an Silikagel wie auch an basischem Aluminiumoxid. Bei dieser Reaktion ist noch anzumerken, dass die zweite Schützungen schneller

abläuft als die erste Schützung, da das Pyridon **303** in THF nur sehr schlecht löslich ist und das einfach-geschützte Pyridon anscheinend besser löslich ist und deshalb schneller in Lösung weiter reagiert.

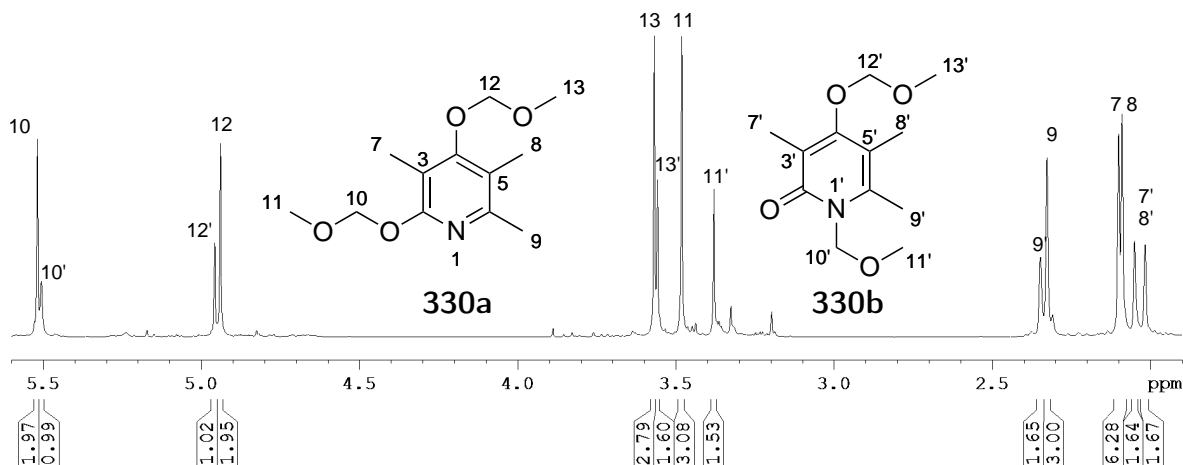


Abbildung 3.5.4: ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts der MOM-Schützung von Ringfragment **303** mit NaH in THF (Eintrag 5). Die mit Strichen gekennzeichneten Signale gehören zu dem *N,O*-geschützten Pyridon **330b**.

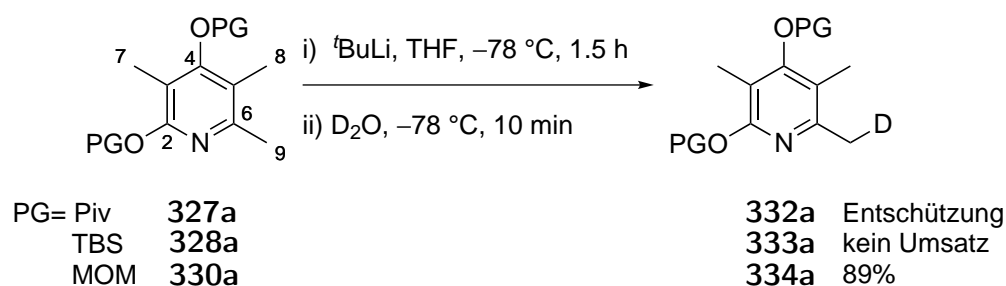
Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde auch das Pyridon **322** umgesetzt. Das *O,O*-geschützte Pyridin **330a** und das *N,O*-geschützte Pyridon **330b** konnten in 73% Ausbeute und einem Verhältnis von 77:23 synthetisiert werden. Das *N,O*-geschützte Pyridon **331b** zersetzte sich im Gegensatz zu **330b** nicht bei der säulenchromatographischen Aufreinigung.

Da die MOM-Schützung des Pyridons **303** nicht zufriedenstellend war, wurden weitere Reaktionsbedingungen ausprobiert. Die MOM-Schützung mit MOMCl und Hünigbase in Dichlormethan führte in 60% Ausbeute zum gewünschten Pyridin **330a** (Eintrag 7).^[330] Auch hier war im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts das geschützte Pyridon **330b** zu beobachten in einem Verhältnis von 91:9 von **330a:330b**. Des Weiteren wurde die MOM-Schützung mit MOMCl in NEt_3 durchgeführt und das Pyridin **330a** konnte in 60% Ausbeute hergestellt werden.^[331] Im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts konnte auch das geschützte Pyridon **330b** beobachtet werden mit einem Verhältnis von 75:25 von **330a:330b** (Eintrag 8). Bei der MOM-Schützung mit MOMCl in Gegenwart von Kaliumcarbonat in DMF wurde ausschließlich die Bildung des geschütztes Pyridins **330a** in 88% Ausbeute beobachtet (Eintrag 9).^[332]

In Vorbereitung auf die anstehende Halogenierung sollte zunächst die Deprotonierung am C9-Kohlenstoff untersucht werden (Schema 3.5.11). Dabei zeigte sich, dass auch die im

3 Hauptteil

Vergleich zur Benzoylschutzgruppe sterisch anspruchsvollere Pivaloylschutzgruppe keine geeignete Schutzgruppe ist. Bei der versuchten Deprotonierung mit $t\text{BuLi}$ kam es ausschließlich zur Entschützung des Pyridins **327a**, was für einen nukleophilen Angriff des Butylrestes am Carbonylkohlenstoff der Pivalylschutzgruppe spricht. Das TBS-geschützte Pyridin **328a** zeigte unter den identischen Reaktionsbedingungen keinen Umsatz zum deuterierten Pyridin **333a** und konnte reisoliert werden. Das MOM-geschützte Pyridin **330a** konnte unter diesen Reaktionsbedingungen in 89% Ausbeute in das deuterierte Pyridin **334a** überführt werden.

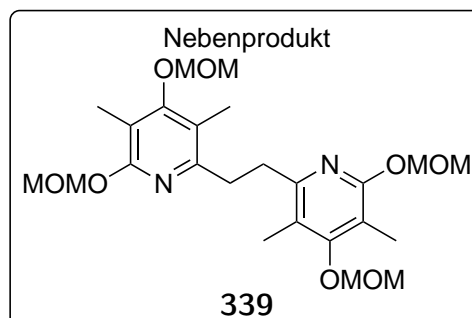
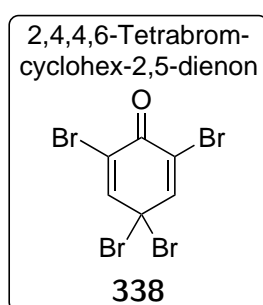
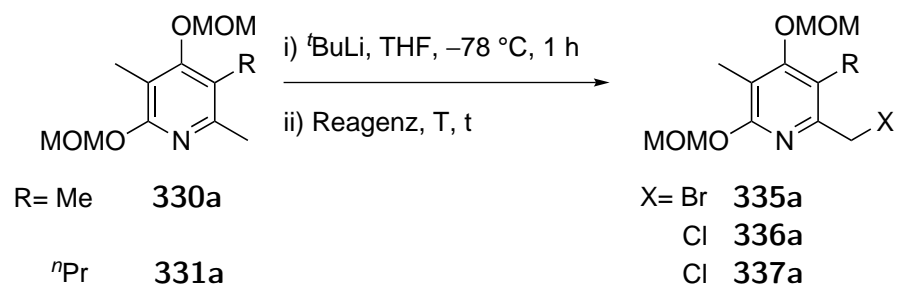


Schema 3.5.11: Deuterierung der *O,O*-geschützten Pyridine **327a**, **328a** und **330a**.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse sollte nun die Halogenierung, in Anlehnung an die Bromierung von Bernhammer (Schema 3.5.3), durchgeführt werden (Tabelle 3.5.2).

3 Hauptteil

Tabelle 3.5.2: Halogenierung der Pyridine **330a** und **331a**.



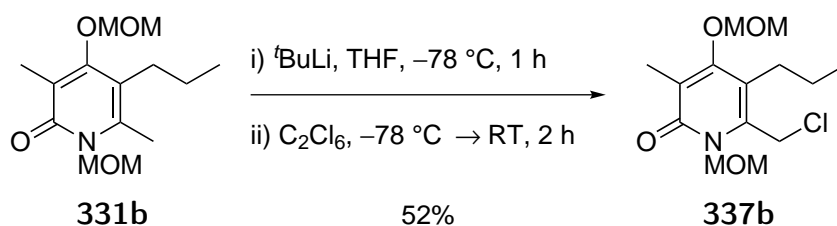
Eintrag	R	Reagenz	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	Me	NBS	-78 °C → RT	16 h	0% ^[a]
2	Me	338	-78 °C → RT	20 h	0% ^[b]
3	Me	Br ₂	-78 °C	1 h	0% ^[b]
4	Me	C ₂ Cl ₆	-78 °C → RT	2 h	88%
5	ⁿ Pr	C ₂ Cl ₆	-78 °C → RT	2 h	79%

^[a] Es konnte in 11% die dimere Nebenverbindung **339** isoliert werden. ^[b] Zersetzung.

Die Deprotonierung des Pyridins **330a** wurde wie bei der Deuterierung durchgeführt, nur dass das D₂O durch ein Halogenierungsreagenz ersetzt wurde. Im Falle von NBS (Eintrag 1) konnte kein Produkt **335a**, sondern nur das dimere Nebenprodukt **339** isoliert werden. Bei den Reaktion mit dem Bromierungsreagenz **338** oder elementarem Brom kam es ausschließlich zur Zersetzung (Einträge 2, 3). Die Chlorierung mit Hexachlorethan, in Anlehnung an eine Synthese nach Lipshutz et al., führte in 88% Ausbeute zum entsprechenden Produkt **336a** (Eintrag 4).^[333] Das Pyridin **331a** konnte entsprechend in 79% Ausbeute in das Chlorid **337a** überführt werden (Eintrag 5).

Die Chlorierung des Pyridons **331b** gelang unter den gleichen Reaktionsbedingungen und das Chlorid **337b** konnte in 52% Ausbeute erhalten werden (Schema 3.5.12).

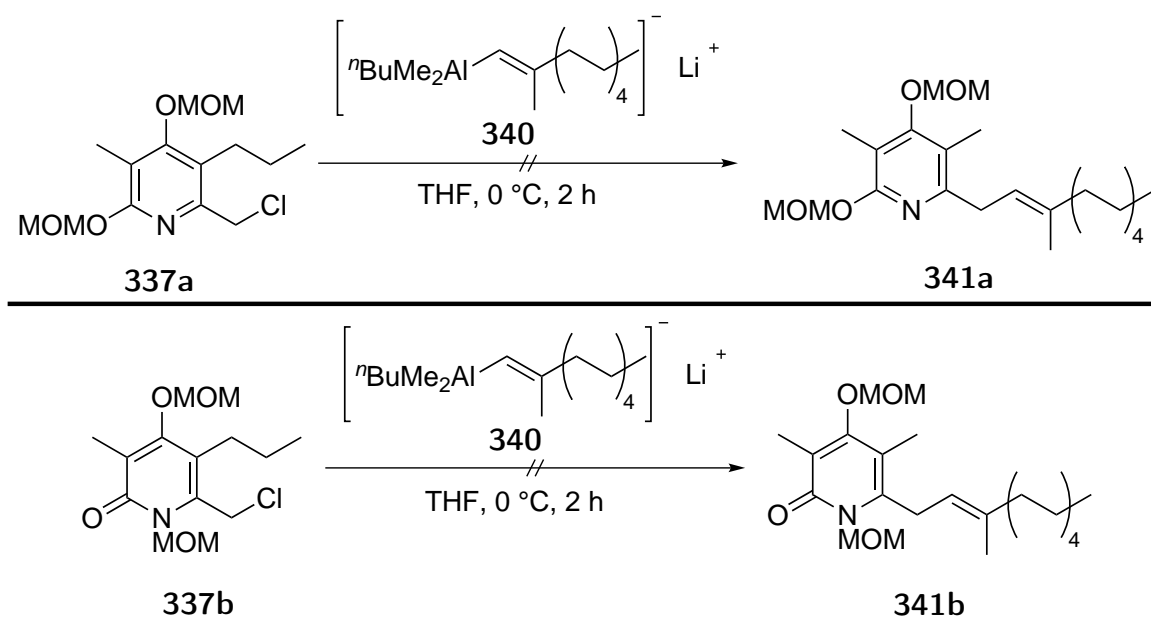
3 Hauptteil



Schema 3.5.12: Chlorierung des Pyridons **331b**.

Der Schlüsselschritt der Synthese, die Kupplung der Seitenkette mit dem Ringfragment, sollte unter den optimierten Reaktionsbedingungen von Shojaei durchgeführt werden (Schema 3.5.13).^[321] Dafür wurde 1-Undecin carboaluminiert und mit $n\text{BuLi}$ in das entsprechende Aluminat **340** überführt, um die Nukleophilie zu erhöhen. Nach der Zugabe der chlorierten Ringfragmente stellte sich heraus, dass sowohl das Pyridin **337a** als auch das Pyridon **337b** unter diesen Bedingungen keinen Umsatz zeigten.

Dies ist darauf zurückzuführen, dass Shojaei in seiner Synthese das Pyron **300** einsetzt (Schema 3.5.8) und somit die bessere Abgangsgruppe Bromid im Vergleich zum Chlorid hatte. Eine Zersetzung der Ringfragmente **337a** und **337b** wurde nicht beobachtet.

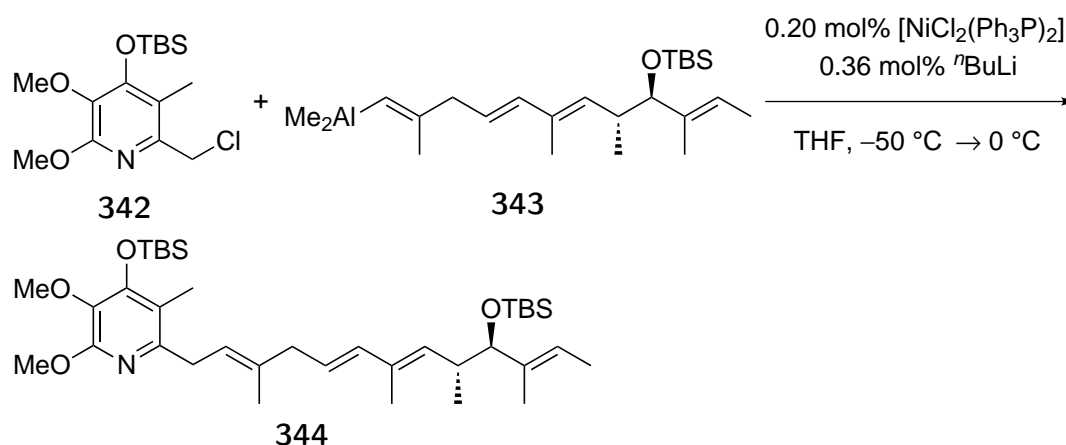


Schema 3.5.13: Umsetzung von **337a** (oben) und **337b** (unten) unter den Bedingungen von Shojaei.^[321]

Nachfolgend sollte eine Nickel-katalysierte Kreuzkupplung, basierend auf den Arbeiten von Negishi et al., durchgeführt werden.^[334–341] Diese konnte bereits von Lipshutz in zahlreichen Synthesen von diversen Coenzymen Q_n , Piericidinen und Vitaminen angewendet werden

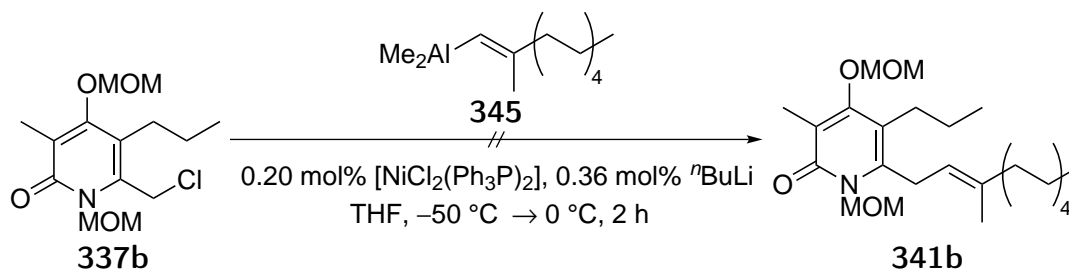
3 Hauptteil

(Schema 3.5.14).^[333,342–347]



Schema 3.5.14: Synthese des Piericidin A₁ Vorläufers **344** über eine Ni-katalysierte Kreuzkupplung des chlorierten Ringfragments **342** mit dem Alan **343**.^[333]

Wie auch schon bei der Synthese nach Shojaei wurde auch bei der Ni-katalysierten Kreuzkupplung erst eine Testreaktion mit carboalumiiniertem Undecin **341b** durchgeführt. Diese führte unter den Reaktionsbedingungen nach Lipshutz mit dem Ringfragment **337b** zu keinem Umsatz (Schema 3.5.15).

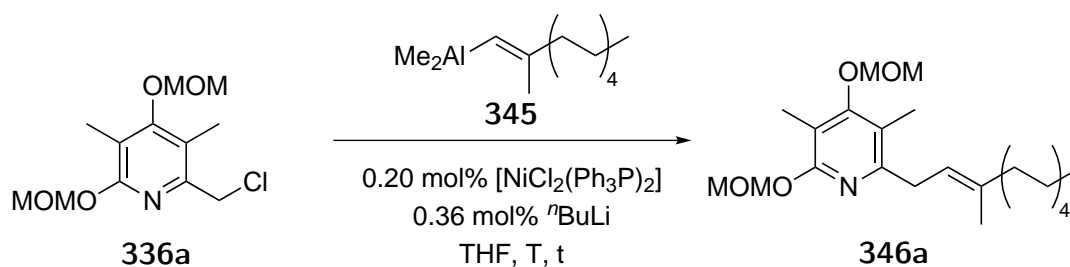


Schema 3.5.15: Umsetzung des Pyridons **337b** nach den Bedingungen von Lipshutz et al.^[347]

Die Umsetzung des Pyridins **336a** hingegen führte unter den Bedingungen nach Lipshutz zu 8% Umsatz (Eintrag 1). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur von 0 °C auf Raumtemperatur und eine Verlängerung der Reaktionszeit von zwei Stunden auf 66 Stunden führte in 55% Ausbeute zum kreuzgekuppelten Produkt **346a** (Eintrag 2). Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C bei einer Reaktionszeit von zwei Stunden führte in 28% Ausbeute zum Produkt **346a** (Eintrag 3). Bei einer Erhöhung der Reaktionszeit auf sechs Stunden bei 50 °C konnte das Produkt **346a** in 69% Ausbeute dargestellt werden (Eintrag 4).

3 Hauptteil

Tabelle 3.5.3: Umsetzung des Pyridins **336a** nach den Bedingungen von Lipshutz et al.^[347]

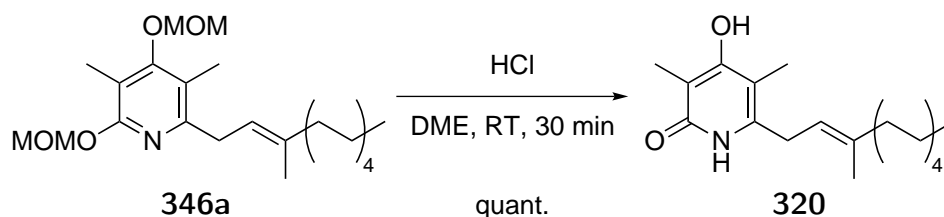


Eintrag	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	$-50\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$	2 h	8% ^[a]
2	$-50\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	66 h	55%
3	$-50\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 50\text{ }^\circ\text{C}$	2 h	28%
4	$-50\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 50\text{ }^\circ\text{C}$	6 h	69%

^[a] Umsatz wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie ermittelt.

Die erforderliche Erhöhung der Reaktionstemperatur auf $50\text{ }^\circ\text{C}$ steht im Einklang mit den frühen Arbeiten von Negishi et al.^[342] Des Weiteren wurde beschrieben, dass eine Erhöhung der Nukleophilie des Alans, durch Überführung in das Alanat, zu einer Verschlechterung der Ausbeute und zu mehr unbekannten Nebenprodukten führte. Aus diesem Grund wurde das Alanat **340** nicht eingesetzt.

Die Entschützung von **346a** zum Iromycinderivat **320** erfolgte quantitativ mit Salzsäure in Dimethoxyethan (Schema 3.5.16).



Schema 3.5.16: Entschützung von **346a** und Darstellung des Iromycinderivats **320**.

Eine Entschützung mit Silicagel in THF führte zu keinem Umsatz.

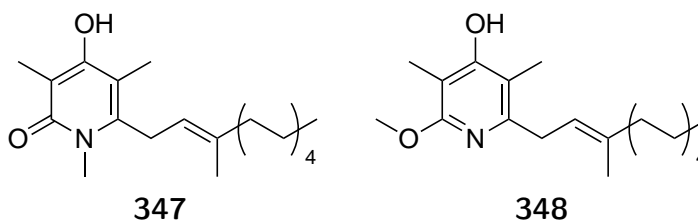
Weitere Arbeiten auf dem Gebiet der Iromycin-Piericidin-Hybride wurden aufgrund noch fehlender SAR-Studien des Kooperationspartners nicht durchgeführt.

Es konnte eine neue Syntheseroute zur Darstellung der Iromycin-Piericidin-Hybride gezeigt

3 Hauptteil

werden. So konnte die Synthese der Ringfragmente **303** und **322** vereinfacht und die Ausbeuten für das Pyridon **303** von 22% auf 75% und für das Pyridon **322** von 23% auf 46% verbessert werden. Die anschließende Schützung des Pyridons **303** gelang in guten Ausbeuten mit Pivaloylchlorid (90%), TBSCl (83%) und MOMCl (88%). Die Methylierung mit Dimethylsulfat hingegen führte zu keinem Produkt. Die Schützung des Pyridons **322** gelang mit MOMCl in 79% Ausbeute und in einem Verhältnis von 77:23 von *O,O*- zu *N,O*-geschützten Verbindungen **331a:331b**. In den Deuterierungsexperimenten konnte gezeigt werden, dass nur das MOM-geschützte Pyridin **330a** für die weitere Synthese geeignet ist. Die Bromierung gelang weder mit Bromierungsreagenz **338** noch mit elementarem Brom noch mit NBS. Im letzteren Fall konnte in 11% Ausbeute die dimere Nebenverbindung **339** erhalten werden, was zumindest für eine Bildung des Bromids **335a** spricht, welches *in situ* mit einem lithiierten Pyridin weiter reagiert hat. Die Chlorierung des MOM-geschützten Pyridins **330a** mit Hexachlorethan gelang in 88% Ausbeute, von **331a** in 79% Ausbeute und von **331b** in 52% Ausbeute. Die Chloride **337a** und **337b** konnten nicht unter den Bedingungen nach Shojaei mit dem Aluminat **340** umgesetzt werden. Die Umsetzung des Ringfragments **336a** mit dem Alan **345** konnte in einer Nickel-katalysierten Kreuzkupplung in 69% bewerkstelligt werden. Die Umsetzung des Chlorides **337b** gelang nicht in dieser Kreuzkupplung. Die Entschützung von **346a** gelang quantitativ mit Salzsäure in DME. Das entspricht einer Gesamtausbeute von 40% über sechs Stufen.

In Zukunft sollte man die Alkylkette an C-5 als auch die Seitenkette an C-6 variieren. Zudem könnte man noch untersuchen, ob das Ringfragment über den Carbonylsauerstoff oder über den Stickstoff an den Rezeptor bindet. Aus diesem Grund wurde in der eigenen Diplomarbeit bereits die *N*-methylierte Verbindung **347** hergestellt.^[324] Diese Verbindung wäre nur noch in der Lage über den Carbonylsauerstoff an den Rezeptor zu binden. Eine Synthese der *O*-methylierten Verbindung **348** wäre für diese Versuche noch nötig.

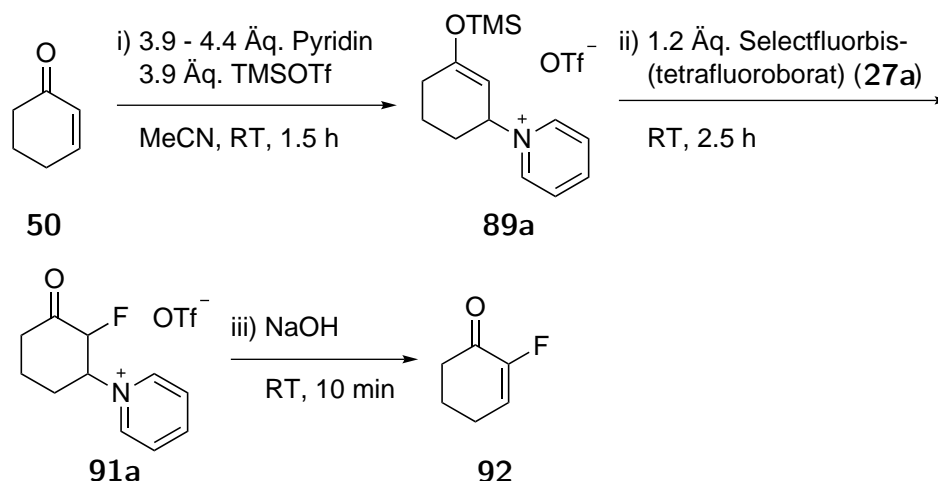


Schema 3.5.17: Links: Die in der eigenen Diplomarbeit synthetisierte *N*-methylierte Verbindung **347**.^[324] Rechts: Die zu synthetisierenden *O*-methylierte Verbindung **348**.

4 Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Darstellung von 2-Fluorenonen

α -Fluorierte α,β -ungesättigte Ketone sind wichtige Edukte zur Darstellung von Peptidmetika mit einer Fluorallylamineinheit. Diese 2-Fluorenone konnten in einem „Ein-Topf-Verfahren“ aus den entsprechenden Enonen dargestellt werden (Schema 4.1.1).



Schema 4.1.1: „Ein-Topf-Verfahren“ zur Synthese von 2-Fluorcyclohex-2-enon aus dem entsprechenden Enonen **50**.

Dazu wurde ein Nukleophil in einer 1,4-Addition eingeführt und das Enolat mit einer Lewis-Säure abgefangen. Hierbei stellte sich heraus, dass nur Trialkylsiliciumtriflate reaktiv genug sind, um diese Enoether zu bilden. Andere Lewis-Säuren wie AlCl_3 , AlMeCl_2 , SnCl_4 , InCl_3 und $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ führten nicht zur Bildung des Enoethers. Die hier verwendeten Stickstoff- und Phosphornukleophile (Pyridin und -derivate, Phosphane) führten in Gegenwart von TMSOTf alle zu den entsprechenden Silylenoethern. Die anschließende Fluorierung gelang mit Selectfluor (**27**), NFSI (**29**) und elementarem Fluor, wobei nur mit Selectfluor (**27**) zufriedenstellende Umsätze und Selektivitäten erzielt werden konnten. Weitere getestete Fluorierungsmittel wie *N*-Fluorpyridiniumtriflat (**26**) und Iodbenzoldifluorid (**31a**) führten nicht zur gewünschten Reaktion. Bei der Fluorierung mit Selectfluor (**27**) stellte sich heraus, dass das Anion von entscheidender Wichtigkeit ist: Handelt es sich um Tetrafluoroborat, bzw. Hexafluorophosphat, so reagiert dieses mit TMSOTf oder mit dem Silylenoether zu TMSF, BF_3 bzw. PF_5 und OTf^- . Um diese Rückreaktion des Silylenoethers zu den Edukten zu verhindern, musste pro Äquivalent Tetrafluoroborat ein weiteres Äquivalent TMSOTf hin-

zugegeben werden. Ganz umgehen kann man diese Nebenreaktion, indem man das Selectfluor mit Triflat als Anion verwendet. Eine Variation der Temperatur oder die Verwendung von stärkeren Trialkylsiliciumtriflaten und Nukleophilen führte zu keinen oder nur geringen Verbesserungen bei der Fluorierung. Die anschließende Eliminierung des Nukleophils und damit die Freisetzung des 2-Fluorenons gelang mit unterschiedlichen Basen, wobei nur die Stickstoffnukleophile eliminiert werden konnten, Phosphornukleophile hingegen nicht.

Mit dieser Methode ließen sich viele cyclische und acyclische 2-Fluorenone **92**, **82** - **99**, **101**, **103**, **104**, **106** in guten Ausbeuten von 59 bis 86% darstellen (Abb. 4.1.1). Sterisch anspruchsvolle Reste in β -Position werden bei dieser Methode toleriert, führen aber zu verringerten Ausbeuten (vgl. **82**, **104**). Der Grund dafür ist wahrscheinlich ein aus sterischen Gründen erschwerter Angriff des Nukleophils. Bei β,β -disubstituierten Verbindungen findet keine Reaktion statt (vgl. **97**, **109**). Wenn die Doppelbindung des Enons in Konjugation mit einem π -System steht (vgl. **105**, **116**, **108**, **109**), findet aus elektronischen Gründen ein erschwerter oder kein Angriff des Nukleophils statt. Des Weiteren erwiesen sich das unsubstituierte Cyclopent-2-enon und Cyclohept-2-enon als schwierige Substrate. Die Umsetzung von Cyclopent-2-enon führte nicht zum Produkt **100** und die von Cyclohept-2-enon in nur 33% Ausbeute zum Hauptprodukt **102**, hierbei kam es auch zur Bildung von 7-Fluorcyclohept-2-enon und 2,7-Difluorcyclohept-2-enon. Das Chalkon ist so unreaktiv, dass eine Fluorierung mit dem Selectfluorbis(tetrafluoroborat) nicht möglich ist. Hierbei reagiert nicht nur das BF_4^- mit TMSOTf, sondern auch das daraus entstehende BF_3 mit einem weiteren Äquivalent TMSOTf zu TMSF und BF_2OTf . Mit dem Selectfluorbis(triflat) konnte das Produkt **116** in 41% Ausbeute erhalten werden. Diese Methode ließ sich nicht auf α,β -ungesättigte Ester, wegen der geringeren Elektrophilie und der instabileren Silylketenacetale, übertragen.

4 Zusammenfassung und Ausblick

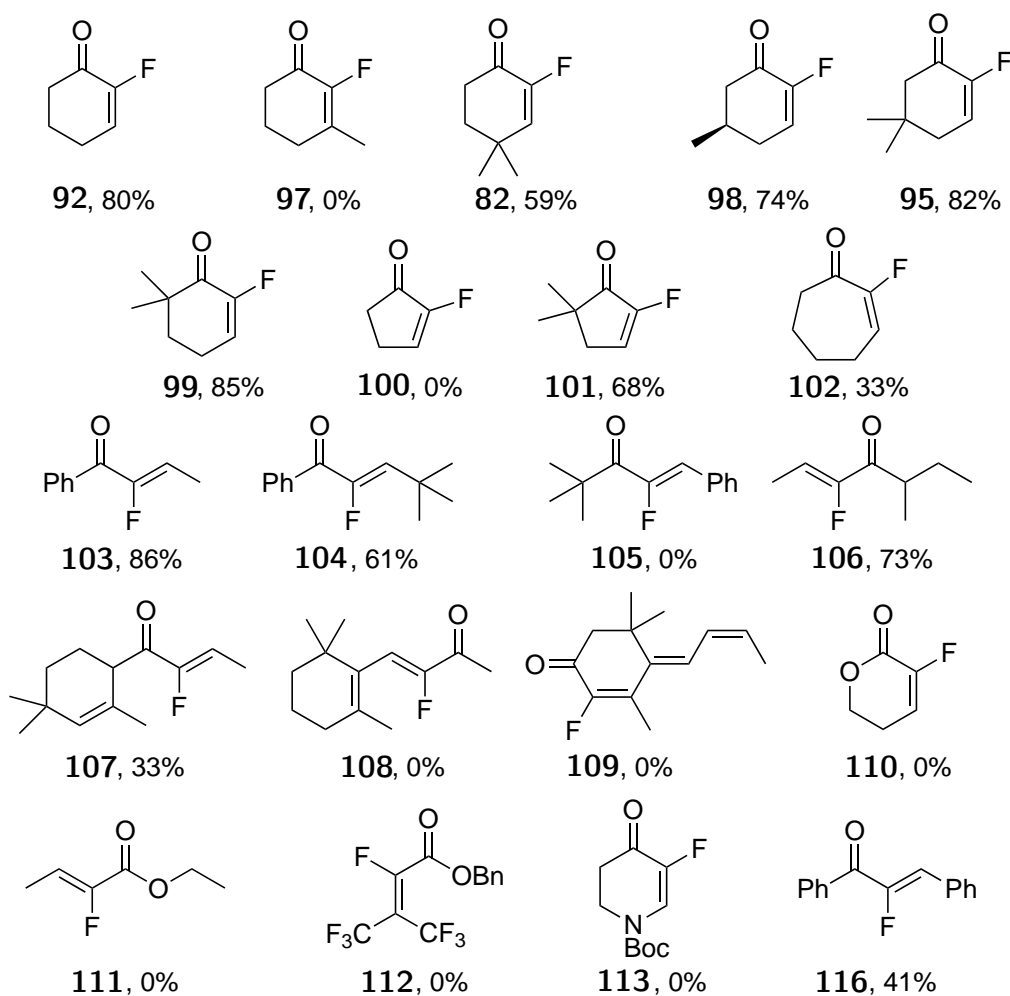
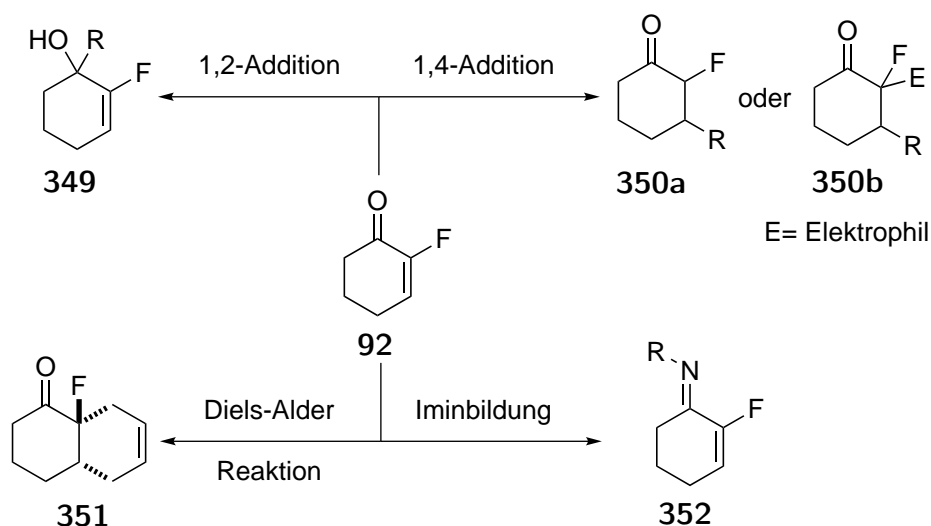


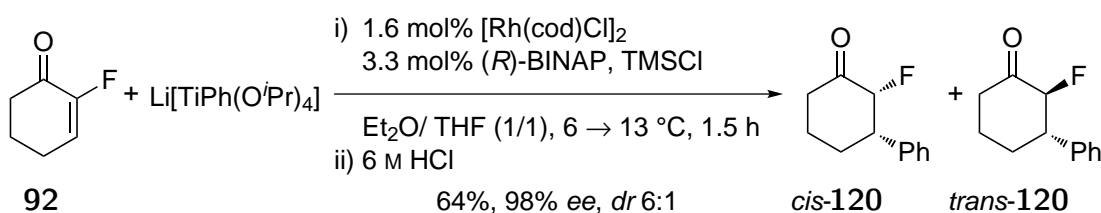
Abbildung 4.1.1: Übersicht über die Ausbeuten der 2-Fluorenone.

In zukünftigen Arbeiten sollte die Substratbreite, insbesondere in Bezug auf funktionelle Gruppen, untersucht werden. Zudem sind α -fluorierte α,β -ungesättigte Ketone ein interessantes Forschungsgebiet, da so gut wie keine Folgechemie mit ihnen bekannt ist. Einige ausgewählte Beispiele für eine mögliche Folgechemie sind in Schema 4.1.2 am Beispiel von 2-Fluorcyclohex-2-enon (**92**) abgebildet.



Schema 4.1.2: Mögliche Folgechemie für α -fluorierte α,β -ungesättigte Ketone am Beispiel von **92**.

Eine der einfachsten Transformationen wäre die Reaktion mit einem Metallorganyl, das heißt eine 1,2-Addition zu **349** mit z.B. einem Grignardreagenz oder eine 1,4-Addition zu **350a** mit z.B. einem Cuprat. Würde man das Produkt der 1,4-Addition mit einem Elektrophil abfangen, käme man zu **350b**. Solche Additionsreaktionen sind, sowohl racemisch als auch asymmetrisch, größtenteils unbekannt. Einige der wenigen Beispiele, die es dazu gibt, sind die Bachelorarbeiten von N. Eizenhöfer und C. Arend, die im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführt wurden.^[201,202] Arend untersuchte in ihrer Bachelorarbeit die asymmetrische 1,4-Addition von $\text{Li}[\text{TiPh}(\text{O}^i\text{Pr})_4]$ in Gegenwart eines chiralen Rhodium-BINAP-Katalysators an 2-Fluorcyclohex-2-enon (**92**) und konnte das entsprechende 1,4-Addukt **120** in 64% Ausbeute erhalten mit einem Enantiomerenüberschuss von 98% (Schema 4.1.3).



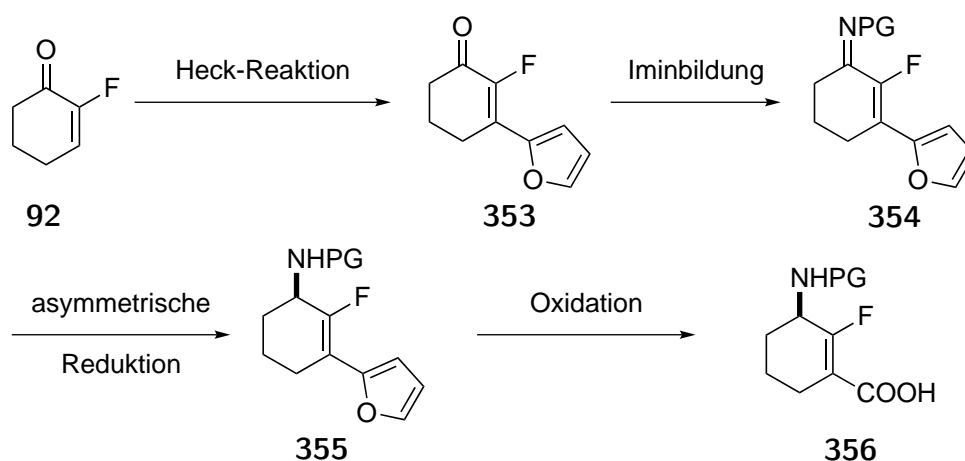
Schema 4.1.3: Asymmetrische 1,4-Addition an das Enon **92**.

Diels-Alder-Reaktionen sind völlig unbekannt und wären eine zu untersuchende Reaktion. Die Bildung von Iminen ist teils schon untersucht worden und ist ein Schlüsselschritt in der Synthese von Bausteinen für Peptidmimetika.

Um aus 2-Fluorcyclohex-2-enon (**92**) einen solchen Bausteinen für Peptidmimetika darzu-

4 Zusammenfassung und Ausblick

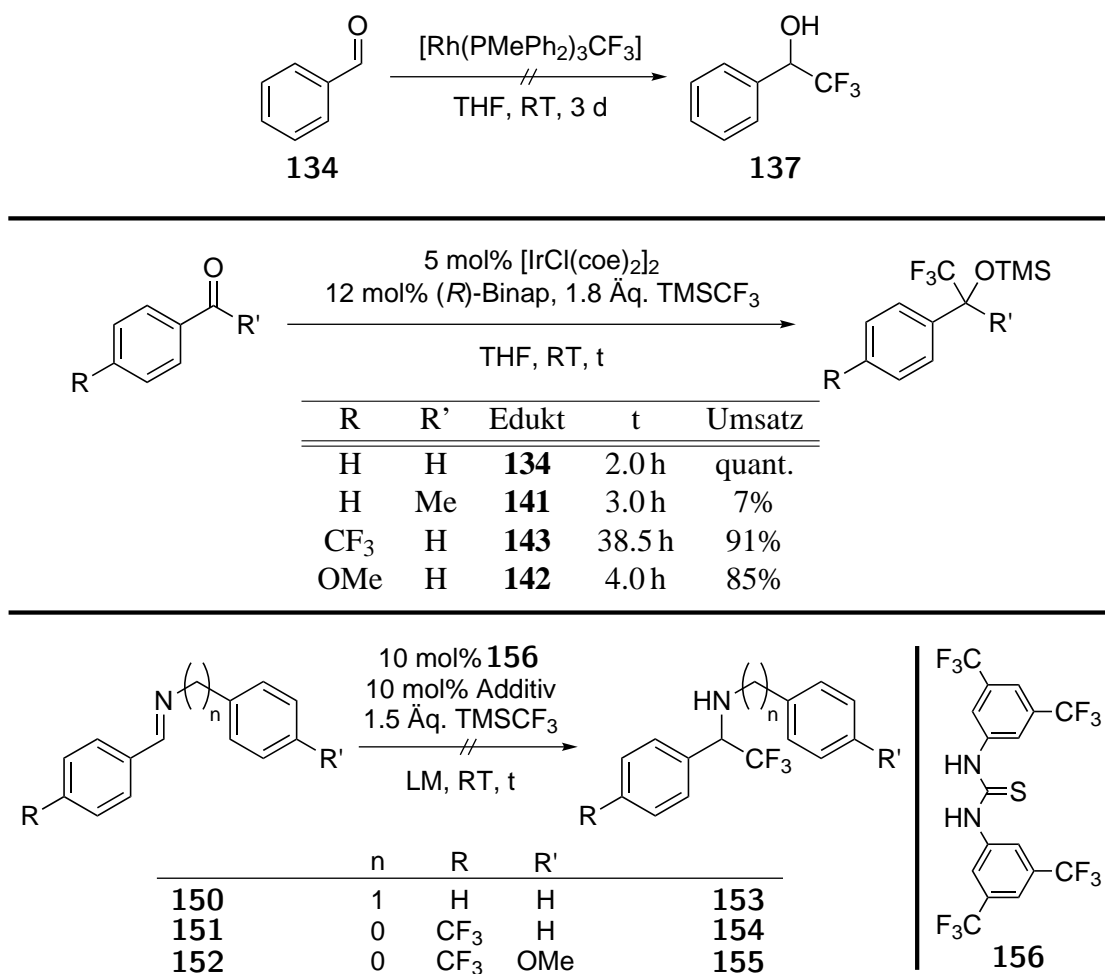
stellen (Schema 4.1.4), könnte man im ersten Schritt z.B. in einer Palladium-katalysierten Heck-Reaktion einen Furyl-Rest einführen. Solche Heck-Reaktionen sind literaturbekannt am Cyclohex-2-enon (**50**).^[348] Die anschließende Iminbildung und die asymmetrische Reduktion zum Amin **355** wurde bereits von der Arbeitsgruppe um Pannecouke an anderen Substraten gezeigt.^[163] Im letzten Schritt müsste dann der elektronenreiche Furylring in einer Oxidation zur Carbonsäure abgebaut werden.^[349–351]



Schema 4.1.4: Möglicher Syntheseweg für **356**, einem potentiellen Baustein für Peptidmimetika.

4.2 Methodenentwicklung zur asymmetrischen Trifluormethylierung

Die Trifluormethylierung von Benzaldehyd (**134**) mittels Übergangsmetall-Trifluormethyl-Komplexen war nicht möglich. Der getestete Komplex $[\text{Rh}(\text{PMePh}_2)_3\text{CF}_3]$ **132** reagierte nicht mit Benzaldehyd (**134**) (Schema 4.2.1, oben). Die Darstellung und vollständige Charakterisierung eines chiralen $[\text{Rh}(\text{R})\text{-Binap}(\text{CF}_3)_3\text{L}]$ -Komplexes ist nicht gelungen, jedoch lassen die ^{19}F -NMR-Spektren auf die Bildung eines solchen Komplexes schließen.



Schema 4.2.1: Oben: Versuchte Umsetzung von Benzaldehyd (**134**) mit dem Komplex **132**. Mitte: Versuche zur Iridium-Binap-katalysierten Trifluormethylierung. Unten: Versuche zur Thioharnstoff-katalysierten Trifluormethylierung.

Des Weiteren wurde auf Grundlage der Ergebnisse aus der Arbeitsgruppe um Shibata die Lewis-Säure-katalysierten Trifluormethylierung untersucht. Die racemische Trifluormethylierung von Benzaldehyd (**134**) mit TMSCF_3 (**45**) in Gegenwart von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ und Dppe

4 Zusammenfassung und Ausblick

(**L8**) konnte reproduziert werden. Der Austausch des achiralen Dppe-Liganden (**L8**) durch den chiralen DIOP- (**L9**) oder Binap-Liganden (**L7**) führte dazu, dass keine Reaktion mehr stattfand. Daraufhin wurden weitere Metalle (Rh, Ir, Ag, Pd, Co) und chirale Liganden (*R*)-TolBinap (**L10**)/(*R*)-Segphos (**L11**) untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass der Cobalt-Binap-Komplex keine Reaktivität zeigte und die Reaktionen mit den anderen Übergangsmetall-Komplexen das racemische Produkt nur sehr langsam (>18 h) ergaben. Einzig der Iridium-Binap-Komplex führte innerhalb von 2 h zur quantitativen, racemischen Produktbildung. Da in allen Versuchen nur racemisches Produkt erhalten wurde, wurde TMSCF_3 (**45**) durch unreaktivere Borverbindungen ausgetauscht, um eine Hintergrundreaktion auszuschließen. Diese Trifluormethylierungsreagenzien führten zu keiner Reaktion. Der Iridium-Binap-Komplex schien ein potenter Initiator zu sein und so wurde dieser verwendet, um Acetophenon (**141**) und Derivate von Benzaldehyd zu trifluormethylieren (Schema 4.2.1, Mitte). Bei diesen Reaktionen konnte schlechte bis gute Umsätze erzielt werden, so wurde nach 3 h Acetophenon (**141**) zu 7%, nach 41.5 h 4-Trifluormethylbenzaldehyd (**143**) zu 91% und nach 4.0 h 4-Methoxybenzaldehyd (**142**) zu 85% umgesetzt. Da zu diesem Zeitpunkt verstärkt Zweifel aufkamen, dass es überhaupt eine Lewis-Säure-katalysierte Trifluormethylierung gegeben hatte, wurde der Einfluß des Anions untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass der Austausch des Lewis-basischen Anions des Übergangsmetall-Komplexes (Cl^- , OAc^-), durch ein nicht koordinierendes, unreaktives Anion (BF_4^-) zum Erliegen der Reaktion führte. Somit ist davon auszugehen, dass die Arbeitsgruppe um Shibata mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ und Dppe (**L8**) lediglich eine lösliche Acetatquelle gefunden hatten. Diese aktivierte dann das Ruppert-Prakash-Reagenz (**45**) und initiierte so die Reaktion.

Auch eine nukleophile Trifluormethylierung von Iminen in Gegenwart eines Initiators und dem Thioharnstoff **156** konnte unter den hier gewählten Bedingungen nicht ermöglicht werden (Schema 4.2.1, unten).

Auf Basis der erhaltenen Ergebnisse scheint eine asymmetrische Trifluormethylierung sowohl mittels chiraler Übergangsmetall-Trifluormethyl-Komplexe als auch mittels chiraler Lewis-Säuren und (Thio-)Harnstoffe nicht möglich. Deswegen sollte aus diesem Themengebiet einzig die Reaktion zur Bildung des chiralen $[\text{Rh}(\text{R})\text{-Binap}(\text{CF}_3)_3\text{L}]$ -Komplexes erneut untersucht werden. Solche chiralen Komplexe sind nicht Literatur-bekannt und auch der weitere Komplex, der sich bei dieser Reaktion gebildet hat, sollte untersucht werden.

4 Zusammenfassung und Ausblick

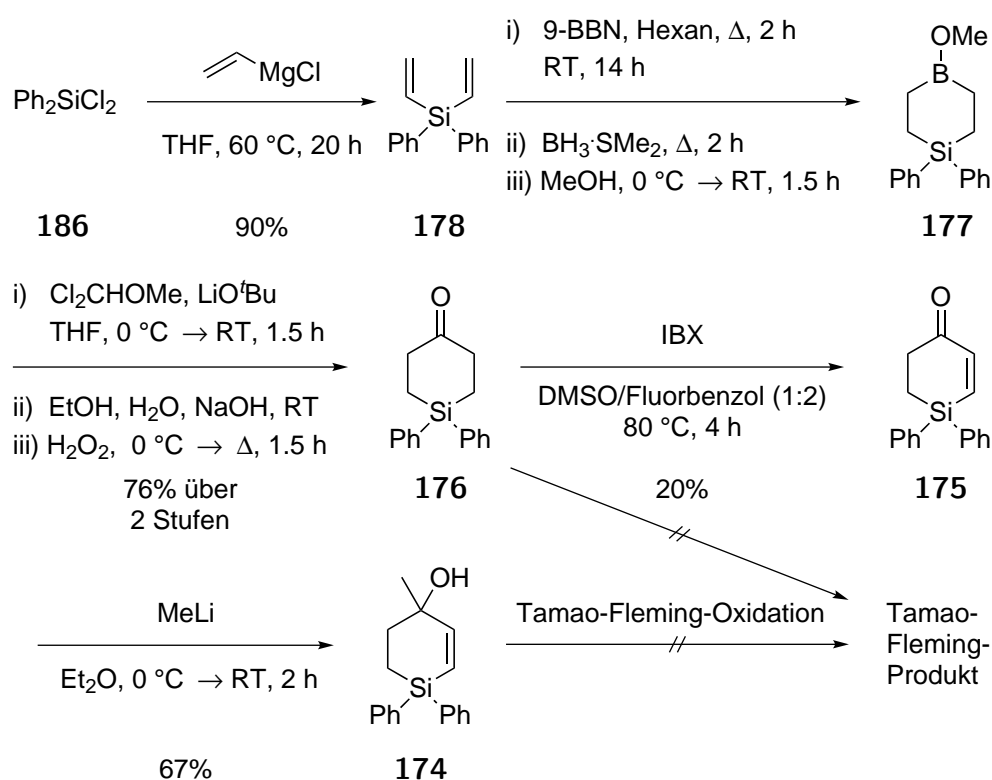
Sofern eine asymmetrische Trifluormethylierung weiter untersucht werden soll, müssten völlig neue Ansätze erdacht und untersucht werden. Ein Ansatzpunkt wäre die Verwendung des aus der Arbeitsgruppe um Langlois entwickelten Trifluormethylierungsmittels **47** (Abbildung 4.2.1). Müller aus der Arbeitsgruppe von Zezschwitz arbeitet an einem chiralen Halbaminol wie **357**, dieses wäre vielleicht in der Lage, Aldehyde und Ketone asymmetrisch zu trifluormethylieren.



Abbildung 4.2.1: Links: Das von der Arbeitsgruppe um Langlois entwickelte Halbaminol **47**. Rechts: Das davon abgeleitete chirale Trifluormethylierungsmittel **357**.

4.3 Darstellung von (*R*)-Mevalonolacton

Die Synthese des (*R*)-Mevalonolactons (**170**) wurde auf zwei unterschiedlichen Synthesewegen untersucht. Im ersten Syntheseweg wurde der Silacyclus **176**, nach einer angepassten Literaturvorschrift aus der Arbeitsgruppe um Tacke, in 76% Ausbeute aus Diphenyldivinylsilan **178** hergestellt (Schema 4.3.1). Die anschließende Oxidation zum Enon **175** gelang über eine IBX-Oxidation und konnte nicht über eine Saegusa-Oxidation ermöglicht werden. Die IBX-Oxidation wurde bei einer Ausbeute von 20% abgebrochen, da es sonst zur Bildung des Dienons **207** kam. Die Synthese des racemischen Additionsprodukts **174** wurde in 67% Ausbeute mit MeLi durchgeführt. Die Tamao-Fleming-Reaktion konnte unter verschiedensten Bedingungen weder mit dem Additionsprodukt **174** noch mit dem Silacyclus **176** erfolgreich durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde ein zweiter Syntheseweg entwickelt.

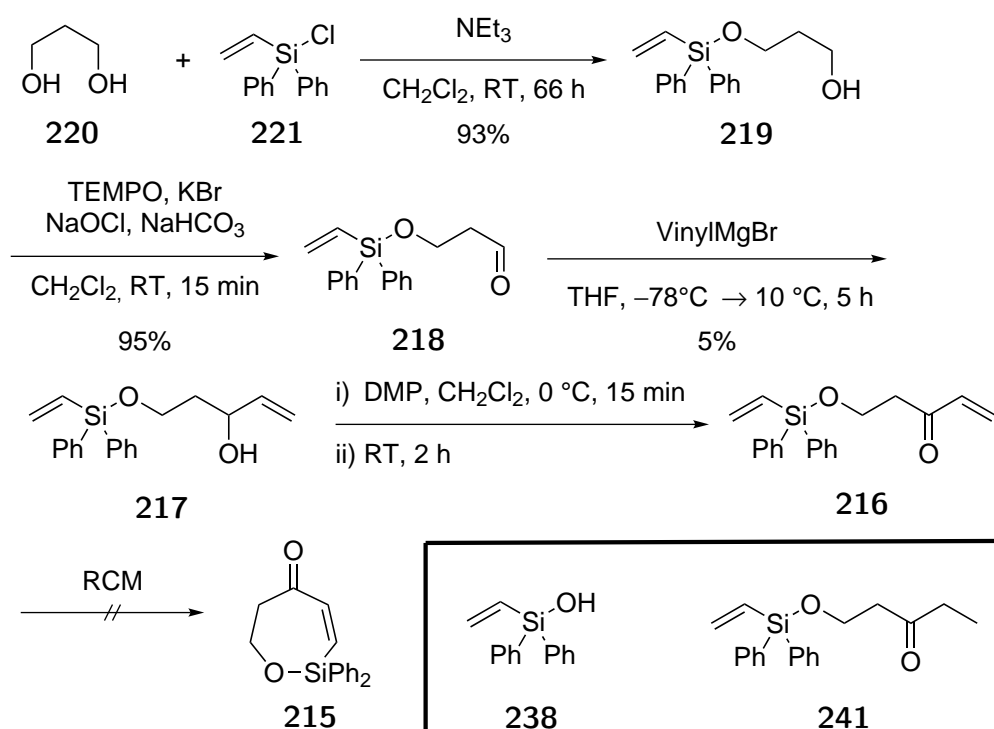


Schema 4.3.1: Versuche zur Synthese des (*R*)-Mevalonolactons (**170**) über den ersten Syntheseweg.

Auf dem zweiten Syntheseweg wurde 1,3-Propandiol (**220**) mit Diphenylvinylsilylchlorid (**221**) in 93% Ausbeute zum einfach geschützten Alkohol **219** umgesetzt (Schema 4.3.2). Die

4 Zusammenfassung und Ausblick

Oxidation des Alkohols **219** mit DMP führte mit ca. 50% Ausbeute zum Aldehyd **218**, welcher bei der säulenchromatographischen Aufreinigung zum Silanol **238** hydrolysierte. Bei der Swern- oder PDC-Oxidation wurde kein Produkt **218** gebildet und es kam nur zur Bildung des Silanols **238**. Einzig die TEMPO-Oxidation führte glatt in 95% Ausbeute zum Aldehyd **218**. Die Addition des Vinylgrignards führte in nur 5% Ausbeute zum Allylkohol **217**, auch durch die Zugabe der Lewis-Säure Certrichlorid konnte die Ausbeute nicht gesteigert werden. In der anschließenden versuchten Ringschlußmetathese kam es nur zu einer Isomerisierung der Doppelbindung des Allylkohols **217** zum Keton **241** in über 70% Ausbeute. Aus diesem Grund wurde der Allylkohol **217** mit DMP in 61% Ausbeute in das Enon **216** überführt, welches dann wieder in einer Ringschlussmetathese eingesetzt wurde. Bei 40 °C kam es zu keinem Umsatz und bei 100 °C konnte man aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts erkennen, dass sich wahrscheinlich 25% des Enons **215** gebildet hatten. Dieses konnte nach der Säulenchromatographie nicht mehr isoliert werden.

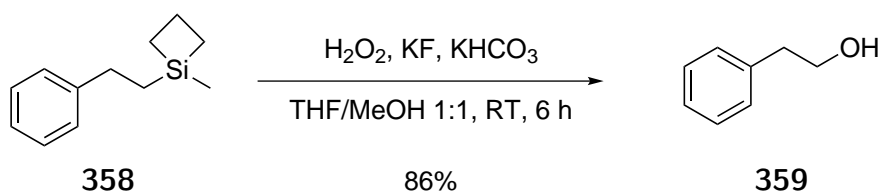


Schema 4.3.2: Versuche zur Synthese des (*R*)-Mevalonolactons (**170**) über den zweiten Syntheseweg.

Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Si-O-Bindung, die Sollbruchstelle für die Tamao-Fleming-Reaktion, sich sehr leicht spalten lässt. Dies führte bei vielen Reaktionen und/oder bei der Aufarbeitung dazu, dass das Edukt oder das Produkt zum Silanol **238** hydrolysierten.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Sollte man sich diesem Thema nochmals widmen, sollten die beiden Phenylgruppen am Silizium des Silacyclus **176** durch einen Silacyclobutanring ersetzt werden. Die Arbeitsgruppe um Dudley konnte zeigen, dass solche Moleküle wie **358** aufgrund der Ringspannung der Silacyclobutaneinheit unter milden Bedingungen in einer Tamao-Fleming-Reaktion zu dem entsprechenden Alkohol **359** reagieren (Schema 4.3.3).^[352]



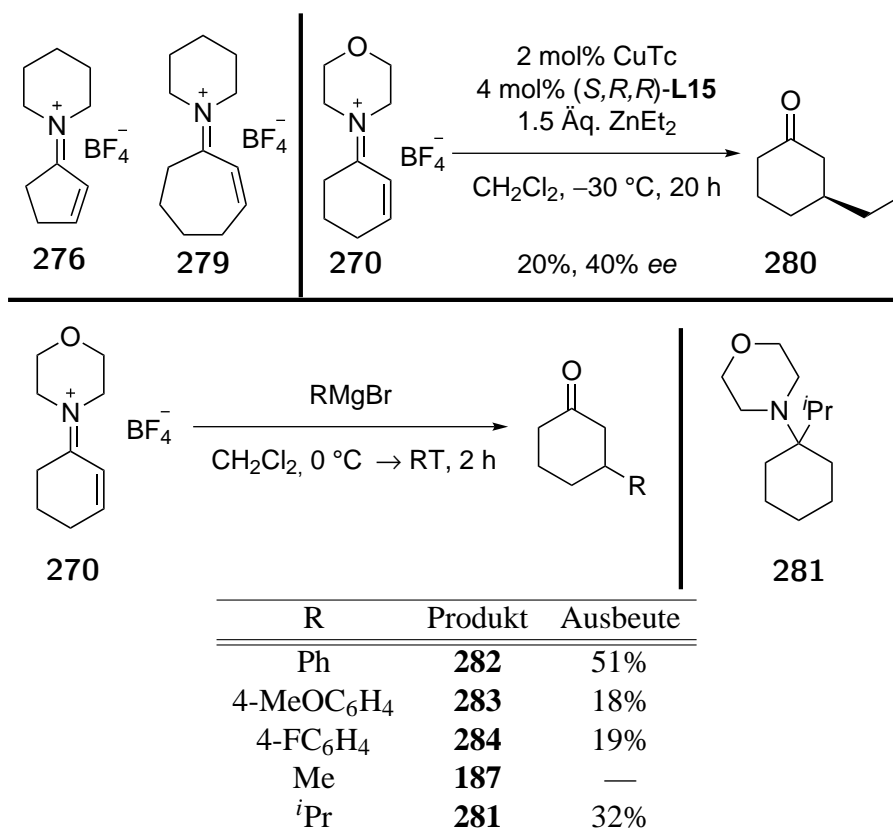
Schema 4.3.3: Beispiel für die von der Arbeitsgruppe um Dudley verwendeten Moleküle **358** mit Silacyclobutanring in der Tamao-Fleming-Reaktion.^[352]

4.4 Addition von Metallorganen an Iminiumionen

Im ersten Abschnitt wurde die Substratbreite der von Reetz et al. entwickelten Methode zur Darstellung der Iminiumionen erweitert. Diese Methode ließ sich nicht auf das 5-Ring-Iminiumion **276** übertragen, da es in diesem Fall zur Zersetzung kam. Das 7-Ring-Iminiumion **279** ließ sich zwar darstellen, dieses konnte aber nicht aufgereinigt werden.

Die schlechte Löslichkeit des Iminiums **270** in vielen organischen Lösungsmitteln sorgte dafür, dass viele Reaktionen nicht in Betracht gezogen werden konnten. Die Umsatzkontrolle gestaltete sich auch schwierig und war nur mittels ReactIR® möglich.

Die asymmetrische Kupfer-Phosphoramidit-katalysierte 1,4-Addition von ZnEt_2 an das Iminiumion **270** (Schema 4.4.1, oben) führte nach Hydrolyse zum (*S*)-3-Ethylcyclohexanon (**280**) (20% Ausbeute, 40% *ee*).



Schema 4.4.1: Oben links: Das 5-Ring-Iminiumion **276** und das 7-Ring-Iminiumion **279**. Oben rechts: Kupfer-Phosphoramidit-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von ZnEt_2 an das Iminiumion **270**. Unten: Umsetzung des Iminiums **270** mit verschiedenen Grignardverbindungen

Dabei kam es bei dieser Reaktion zu einer Verringerung des Enantiomerenüberschusses von 69% nach 1 h auf 40% nach 20 h, was auf eine unspezifische Hintergrundreaktion zurückzu-

4 Zusammenfassung und Ausblick

führen ist. Eine Umsatzbestimmung mittels ReactIR[®] war nicht möglich, da sich ein farbloser Feststoff an der Sonde abschied und somit die Messgenauigkeit verringerte. Bei diesem Feststoff handelte es sich wahrscheinlich um eine inaktive Kupfer-Phosphoramidit-Spezies, was auch die unspezifische Hintergrundreaktion erklären würde.

Da die Umsatzbestimmung bei der Kupfer-Phosphoramidit-katalysierten 1,4-Addition von ZnEt_2 nicht möglich war, wurde zunächst die Reaktivität gegenüber Grignardreagenzien untersucht (Schema 4.4.1, unten). Dabei kam es nicht (wie bei den analogen *N*-Tosyliminen) zu der erwarteten 1,2-Addition, sondern zur 1,4-Addition. So reagierte das Iminiumions **270** in weniger als 15 Sekunden mit Phenylmagnesiumbromid und ergab nach anschließender Hydrolyse das 3-Phenylcyclohexanon (51% Ausbeute). Bei den weiteren Additionen konnte leider kein Umsatz bestimmt werden, da zu diesem Zeitpunkt das ReactIR[®] defekt war. So könnten die schlechten Ausbeuten der 4-Methoxy- und 4-Fluorphenylmagnesiumbromid-Addition (18% und 19%) daher kommen, dass auch nach 2 h noch kein vollständiger Umsatz stattgefunden hatte. Die Addition von Methylmagnesiumiodid führte nur zur Zersetzung des Iminiumions **270**. Bei der Addition von Isopropylmagnesiumbromid kam es nicht zur Bildung des erwarteten 1,4-Addukts, sondern zu einer 1,4-Grignardreduktion mit anschließender 1,2-Addition eines weiteren Äquivalents Isopropylmagnesiumbromids und es ergab sich in 32% Ausbeute das 4-(1-Isopropylcyclohexyl)morpholin (**281**). Da zu diesem Zeitpunkt das ReactIR[®] immer noch defekt war, wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Die Addition von Metallorganyle an Iminiumionen ist ein interessantes Forschungsgebiet, da bis dato nichts hierzu bekannt ist. Dafür müsste die Synthese und auch die Aufreinigung der Iminiumionen nochmals untersucht werden. Hierbei wäre es interessant herauszufinden, ob die Synthese der Iminiumionen über die Hydridabstraktion aus Allylaminen nach Reetz et al. zu besseren Ergebnissen führt als die Hydridabstraktion aus Enaminen.

Die Addition der Grignardreagenzien sollte nochmals mit dem ReactIR[®] untersucht werden, um eine Aussage bezüglich des Umsatzes bei dieser Reaktion treffen zu können. Vielleicht wäre es auf diesem Weg auch möglich, etwaige Nebenreaktionen zu erkennen, die die niedrige Ausbeute bei der Addition von 4-Methoxy- und 4-Fluorphenylmagnesiumbromid erklären würden.

Die Addition von Lithiumorganyle sollte ebenfalls untersucht werden. Da Lithiumorganyle im Vergleich zu den Grignardreagenzien die härteren Nukleophile sind, wäre es sehr

4 Zusammenfassung und Ausblick

interessant zu erforschen, ob diese eine 1,2-Addition oder wie die Grignardreagenzien eine 1,4-Addition durchführen.

Des Weiteren sollten theoretische Berechnungen bezüglich der Grenzorbitale sowie der energetischen Lage der Übergangszustände zur Regioselektivität und zum Mechanismus zur Bildung des 4-(1-Isopropylcyclohexyl)morpholin (**281**) durchgeführt werden.

Der Einsatz des chiralen Morpholins **360** (Abb. 4.4.1) sollte untersucht werden, da die asymmetrische Kupfer-Phosphoramidit-katalysierte 1,4-Addition von ZnEt_2 an das Iminiumion **270** schwierig ist und man über das chirale Morpholin **360** zu enantiomerenangereicherten Produkten gelangen könnte. Zudem könnte man auf diesem Weg die synthetisch einfacher zugänglichen Grignardreagenzien einsetzen und man könnte auf Übergangsmetallkatalysatoren verzichten. Die Synthese von **360** ist literaturbekannt und kann in fünf Stufen, ausgehend von (*S*)-Alanin, in 40% Ausbeute und mit einem *de* von 99% durchgeführt werden.^[353]

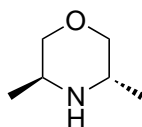
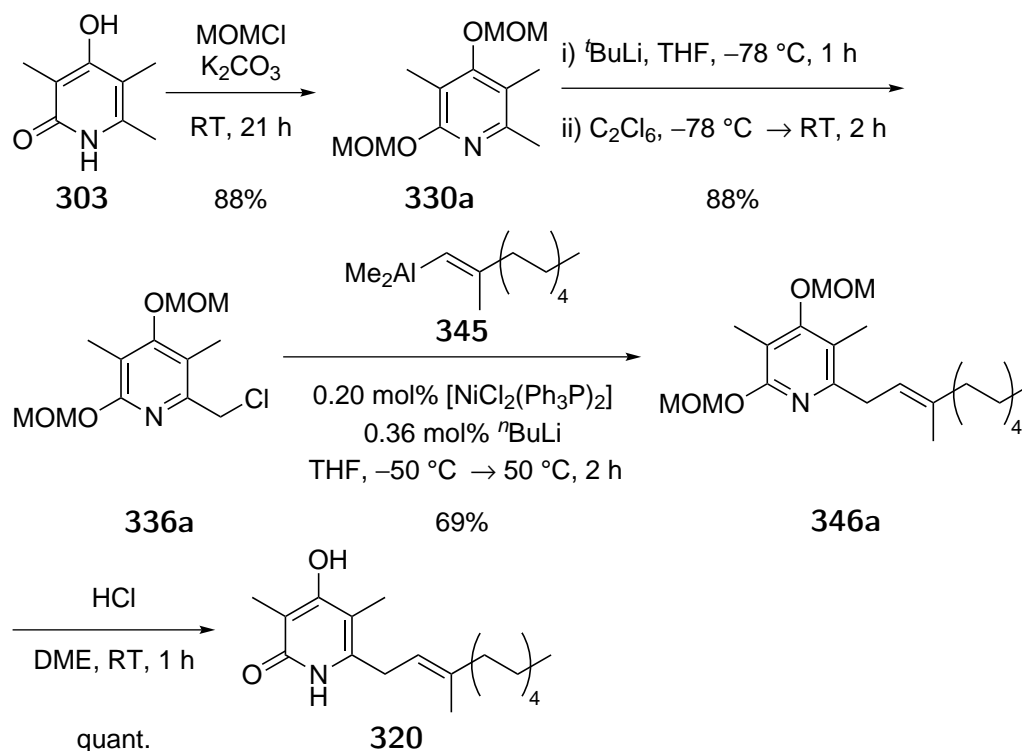


Abbildung 4.4.1: Chirales Morpholin **360**.^[353]

Des Weiteren sollte anschließend die Folgechemie der synthetisierten Enamine untersucht werden. Hierbei sollte sowohl der klassische (vgl. Schema 3.4.7) als auch der photochemische Weg (vgl. Schema 3.4.5) untersucht werden.

4.5 Synthese von Iromycin/Piericidin-Hybriden

Im letzten Teil dieser Arbeit konnte die neue Syntheseroute zur Darstellung der Iromycin-Piericidin-Hybride aus der eigenen Diplomarbeit erfolgreich weitergeführt werden (Schema 4.5.1).



Schema 4.5.1: Synthese des Iromycin-Piericidin-Hybride ausgehend vom Pyridon **303**.

So konnte die Ausbeute für das Ringfragment **303** von 22% auf 75% und für das Ringfragment **322** von 23% auf 46% gesteigert werden. Die Schützung des Pyridons **303** gelang mit Pivaloylchlorid (90%), TBSCl (83%) und MOMCl (88%). Die Umsetzungen mit Pivaloylchlorid und TBSCl führten ausschließlich zum *O,O*-geschützten Pyridin. Die MOM-Schützung hingegen führte je nach Reaktionsbedingungen zu unterschiedlichen Isomeren, so ergab sich für die Schützung mit Natriumhydrid als Base ein Verhältnis 67:33 von *O,O*- zu *N,O*-Schützung (**330a**:**330b**) und bei der Umsetzung mit Kaliumcarbonat wurde ausschließlich das *O,O*-geschützten Pyridin **330a** gebildet. Die Umsetzung mit Dimethylsulfat führte nicht zum gewünschten methylierten Pyridon **329**, sondern nur zur Zersetzung. Die MOM-Schützung des Pyridons **322** mit Natriumhydrid als Base gelang in 79% Ausbeute und in einem Verhältnis von 77:23 von *O,O*- zu *N,O*-geschützten Produkt (**331a**:**331b**). In den anschließenden Deuterierungsexperimenten zeigte sich, dass das Pivaloyl- und das

TBS-geschützte Pyridin nicht deuteriert werden konnten. Einzig das MOM-geschützte Pyridin **330a** ließ sich in C-9-Position deuterieren. Die Einführung eines Halogens gelang nur mit Hexachlorethan in 88% Ausbeute für das Pyridin **330a**, in 79% für **331a** und in 52% für **331b**. Eine Bromierung mit NBS, **338** oder elementarem Brom führte nicht zum gewünschten Produkt. Die Kupplung der Chloride mit dem Aluminat **340** nach Shojaei war nicht möglich. Das Chlorid **336a** konnte mit dem Alan **345** in einer Nickel-katalysierten Kreuzkupplung in 69% Ausbeute zum Produkt **346a** umgesetzt werden. Die anschließende Entschützung gelang quantitativ mit Salzsäure in DME. Das entspricht einer Gesamtausbeute von 40% über sechs Stufen.

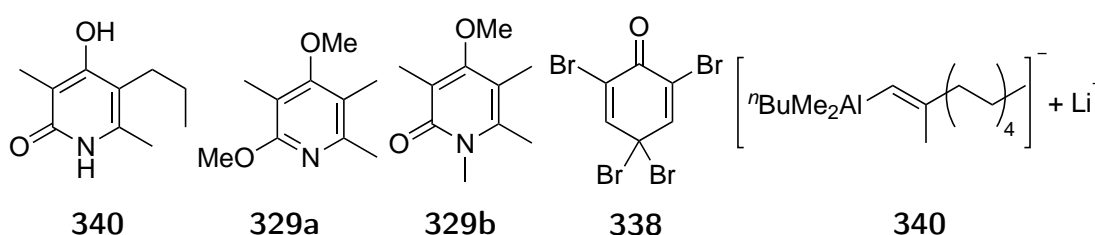
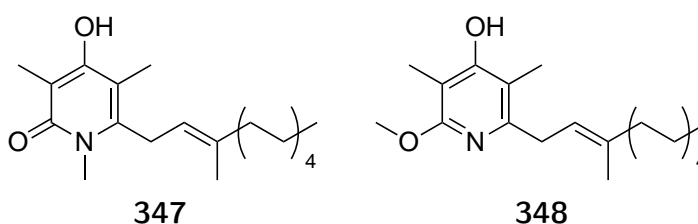


Abbildung 4.5.1: Weitere in der Zusammenfassung erwähnte Verbindungen.

In Zukunft sollte man sowohl die Alkylkette an C-5 als auch die Seitenkette an C-6 variieren. Zudem könnte man noch untersuchen, ob das Ringfragment über den Carbonylsauerstoff oder über den Stickstoff an den Rezeptor bindet. Aus diesem Grund wurde in der eigenen Diplomarbeit bereits die *N*-methylierte Verbindung **347** hergestellt.^[324] Diese Verbindung wäre nur noch in der Lage, über den Carbonylsauerstoff an den Rezeptor zu binden. Eine Synthese der *O*-methylierten Verbindung **348** wäre für diese Versuche noch nötig.



Schema 4.5.2: Links: Die in der eigenen Diplomarbeit synthetisierte *N*-methylierte Verbindung **347**.^[324] Rechts: Die zu synthetisierende *O*-methylierte Verbindung **348**.

5 Experimenteller Teil

5.1 Materialien und Methoden

Alle Reaktionen mit luft- und/oder wasserempfindlichen Substanzen wurden in mit der Flamme ausgeheizten Gefäßen in einer Atmosphäre von wasserfreiem Argon durchgeführt. In diesen Fällen erfolgte die Zugabe der Flüssigkeiten und Feststoffe im Argongegenstrom. Die hierbei eingesetzten Lösungsmittel wurden über Natriumdraht (Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Diethylether und Benzol) mit Benzophenon als Indikator oder über Calciumhydrid (Dichlormethan, Acetonitril und Diisopropylamin) getrocknet und vor Gebrauch frisch in einer Stickstoffatmosphäre destilliert. Alle eingesetzten Aldehyde wurden vor Gebrauch fraktionierend destilliert. Triphenylphosphan, Pyridin, Hexan, 1,2-Dichlorethan, Benzoylchlorid, Methyljodid, *N*-Bromsuccinimid und Hexamethyldisilazan wurden wie in der Literatur beschrieben aufgereinigt.^[354] Lösungsmittel wurden vor Gebrauch per Destillation gereinigt. Nicht gesondert aufgeführte Chemikalien sind kommerziell erhältlich und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Verwendete Grignard-Reagenzien wurden vor Gebrauch nach Paquette et al. titriert.^[355] Organolithium-Reagenzien wurden vor Gebrauch nach Suffer et al. titriert.^[356] Selectfluorbis(hexafluorophosphat) (**27b**),^[194] Selectfluorbis(triflat) (**27c**),^[74] (*R*)-5-Methylcyclohex-2-enon,^[357] 5,5-Dimethylcyclohex-2-enon,^[358] Cyclohept-2-enon,^[359] (*E*)-4,4-Dimethyl-1-phenylpent-2-en-1-on,^[360] (*E*)-4,4-Dimethyl-1-phenylpent-1-en-3-on,^[360] Benzyl-4,4,4-trifluor-3-(trifluormethyl)but-2-enoat,^[361] 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on,^[362] Diphenylvinylsilylchlorid (**221**),^[286] Diphenyldivinylsilan (**178**),^[274] 1,1-Diphenylsilinan-4-on (**176**),^[279] (*E*)-*N*-Benzyliden-1-phenylmethanamin (**150**),^[360] (*E*)-4-(Trifluormethyl)-*N*-(4-(trifluormethyl)benzylidene)anilin (**151**),^[360] (*E*)-4-Methoxy-*N*-(4-(trifluormethyl)benzylidene)anilin (**152**),^[360] Ethyl-2-acetylpentanoat (**324**),^[325] 4-Hydroxy-3,5,6-trimethylpyridin-2(*1H*)-on (**303**)^[326] und 4-Hydroxy-3,6-dimethyl-5-propylpyridin-2(*1H*)-on (**322**)^[326] wurden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt.

NMR Spektroskopie

Die Spektren wurden auf einem AVANCE 300, DRX 400 oder einem DRX 500, alle von der Firma Bruker, gemessen. In Klammern sind jeweils die Messfrequenz in MHz und das verwendete deuterierte Lösungsmittel vermerkt. Die chemische Verschiebung δ ist in ppm

5 Experimenteller Teil

relativ zu Tetramethylsilan angegeben. Die Kalibrierung erfolgte für ^1H auf das Restprotonensignal der jeweils verwendeten Lösungsmittel (Chloroform: 7.26 ppm, Benzol: 7.16 ppm und Methanol: 3.31 ppm), für ^{13}C auf die Lösungsmittelrestsignale (Chloroform: 77.16 ppm, Benzol: 128.06 ppm und Methanol: 49.00 ppm) und für ^{19}F auf Trichlorfluormethan (0 ppm). Die Signalmultiplizitäten wurden mit den Symbolen s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), m (Multiplett) sowie gegebenenfalls deren Kombinationen gekennzeichnet.

Massenspektrometrie

Massenspektren (MS) wurden durch den MS-Service des FB Chemie, Philipps-Universität Marburg, aufgenommen. ESI-Massenspektren wurden auf einem Finnigan TSQ 7000, Finnigan MAT 95 S oder Q-STAR Pulsar i Spektrometer der Firma PE SUIEX gemessen. EI-Messungen wurden auf einem Finnigan MAT95 aufgezeichnet.

Dünnschichtchromatographie

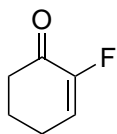
Verwendet wurden die DC *Kieselgel 60F₂₅₄*-Platten der Firma Merck mit einem Fluoreszenzindikator für 254 nm. Detektiert wurden die Substanzen bei der angegebenen Wellenlänge oder durch Anfärben mit dem CAM-Tauchreagenz (2 g Cer(IV)sulfat, 50 mL konz. Schwefelsäure, 50 g Ammoniummolybdat, 400 mL demineralisiertes Wasser) gemäß Organikum und anschließendem Trocknen mit einem Heißluftfön.^[360]

5.2 Experiments according to chapter 3.1

GP1, General Procedure for the synthesis of 2-fluorenone with selectfluorbis(tetrafluoroborate):

To a solution of an 2-enone (1.00 mmol) in 1 mL MeCN was added pyridine (315 μ L, 309 mg, 3.91 mmol) or DMAP (476 mg, 3.90 mmol) and TMSOTf (700 μ L, 860 mg, 3.87 mmol) at RT and stirred for 1.5 h at RT. This solution was added to a solution of selectfluor (**27a**, 424 mg 1.20 mmol) in MeCN (15 mL) at the given temperature and the suspension was stirred for the given time. After 1-2 h the precipitate redissolved. All liquids were removed by bulb to bulb distillation. To the residue was added NaOH (2 M, 3 mL, 6 mmol), Et₂O (10 mL) and stirred for 10 min. After the phase-separation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with HCl (2 M, 2 x 3 mL), water (3 mL) and brine (3 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure.

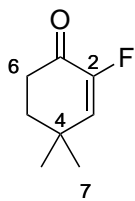
2-Fluorocyclohex-2-enone (**92**)



Method 1: Fluorination according to GP1 using cyclohex-2-enone (**50**, 97.1 μ L, 96.1 mg, 1.00 mmol) and pyridine (353 μ L, 346 mg, 4.37 mmol), the reaction was stirred at RT for 2.5 h to yield **92** (89.1 mg, 78%) as a colorless oil.

Analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[176]

Method 2: To a solution of cyclohex-2-enone (**50**, 97.1 μ L, 96.1 mg, 1.00 mmol) in MeCN (1 mL) was added pyridine (96.9 μ L, 95.0 mg, 1.20 mmol) and TMSOTf (220 μ L, 270 mg, 1.22 mmol) at RT and stirred for 1.5 h at RT. This solution was added to a solution of selectfluorbis(triflate) (**27c**, 637 mg 1.20 mmol) in MeCN (30 mL) and the suspension was stirred at 40 °C for 2.5 h. After 1-2 h the precipitate redissolved. All liquids were removed by bulb to bulb distillation. To the residue was added NaOH (2 M, 3 mL, 6 mmol), Et₂O (10 mL) and stirred for 10 min. After the phase-separation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with HCl (2 M, 2 x 3 mL), water (3 mL) and brine (3 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield **92** (90.8 mg, 80%) as a colorless oil.

2-Fluoro-4,4-dimethylcyclohex-2-enone (82)

Fluorination according to GP1 using 4,4-dimethylcyclohex-2-enone (131 μ L, 124 mg, 1.00 mmol) and DMAP. The reaction was stirred at 40 °C for 2.5 h. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (pentane: Et₂O 15:1 to 10:1, R_f (pentane:Et₂O 5:1) = 0.50) to yield **82** (83.8 mg, 59%) as a colorless oil and **114** (17.0 mg, 12%) as a colorless oil.

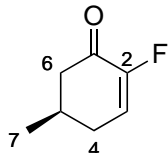
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (d, J_{HF} = 0.9 Hz, 6H, 7-H), 1.88 (t, $^3J_{HH}$ = 6.66 Hz, 2H, 5-H), 2.58 (dt, $^3J_{HH}$ = 6.66 Hz, J_{HF} = 2.42 Hz, 2H, 6-H), 6.19 (d, J_{HF} = 14.60 Hz, 1H, 3-H).

¹³C NMR (125 MHz): δ 28.3 (d, J_{CF} = 2.3 Hz, C-7), 33.4 (d, J_{CF} = 4.7 Hz, C-4), 34.8 (d, J_{CF} = 3.9 Hz, C-6), 36.0 (d, J_{CF} = 1.5 Hz, C-5), 134.6 (d, J_{CF} = 8.9 Hz, C-3), 152.2 (d, J_{CF} = 261.7 Hz, C-2), 191.3 (d, J_{CF} = 19.6 Hz, C-1).

¹⁹F NMR (282 MHz): δ -140.2.

ESI-HRMS calcd. for C₈H₁₁FONa [M+Na]⁺: 165.0683; found 165.0683.

114: Analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[363]

(R)-2-Fluoro-5-methylcyclohex-2-enone (98)

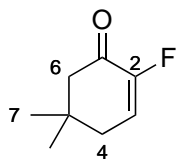
Fluorination according to GP1 using (*R*)-5-methylcyclohex-2-enone (110 mg, 1.00 mmol) and DMAP. The reaction was stirred at 40 °C for 2.5 h. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (pentane:Et₂O 15:1 to 10:1, R_f (pentane:Et₂O 5:1) = 0.38) to yield **98** (94.8 mg, 74%) as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.09 (d, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, 3H, 7-H), 2.13-2.36 (m, 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 2.47 (m_c, 1H, 4-H), 2.59 (m_c, 1H, 6-H), 6.17 (ddd, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 3.0 Hz, J_{HF} = 13.7 Hz, 1H, 3-H).

¹³C NMR (125 MHz): δ 20.9 (C-7), 30.6 (C-5), 32.0 (d, J_{CF} = 4.9 Hz, C-4), 46.4 (d, J_{CF} = 4.1 Hz, C-6), 124.5 (d, J_{CF} = 13.0 Hz, C-3), 154.2 (d, J_{CF} = 263.4 Hz, C-2), 191.5 (d, J_{CF} = 18.5 Hz, C-1).

¹⁹F NMR (282 MHz): δ -131.4.

ESI-HRMS calcd. for C₇H₉FONa [M+Na]⁺: 151.0530; found 151.0530.

2-Fluoro-5,5-dimethylcyclohex-2-enone (95)

Fluorination according to GP1 using 5,5-dimethylcyclohex-2-enone (**94**, 134 μ L, 124 mg, 1.00 mmol) and DMAP. The reaction was stirred at 40 °C for 2.5 h. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (pentane:Et₂O 15:1 to 10:1, R_f (pentane:Et₂O 5:1) = 0.50) to yield **95** (116 mg, 82%) as a colorless oil and **96** (7.0 mg, 5%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.10 (s, 6H, 7-H), 2.34 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.1 Hz, 2H, 4-H), 2.40 (d, J_{HF} = 2.4 Hz, 2H, 6-H), 6.31 (dt, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.8 Hz, J_{HF} = 13.5 Hz, 1H, 3-H).

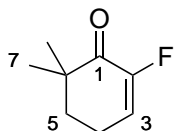
¹³C NMR (125 MHz): δ 28.3 (C-7), 34.5 (C-5), 37.8 (d, J_{CF} = 4.3 Hz, C-4), 52.0 (d, J_{CF} = 4.0 Hz, C-6), 123.0 (d, J_{CF} = 12.9 Hz, C-3), 153.8 (d, J_{CF} = 261.3 Hz, C-2), 191.5 (d, J_{CF} = 19.9 Hz, C-1).

¹⁹F NMR (282 MHz): δ -133.7.

ESI-HRMS calcd. for C₈H₁₁FONa [M+Na]⁺: 165.0683; found 165.0697.

96: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (s, 3H, 7-H), 1.20 (s, 3H, 7-H), 2.29-2.52 (m, 2H, 4-H), 4.70 (d, J_{CF} = 48.32 Hz, 1H, 6-H), 5.98-6.12 m, 1H, 3-H), 6.77-6.92 (m, 1H, 2-H).

¹⁹F NMR (282 MHz): δ -198.9, -206.5.

2-Fluoro-6,6-dimethylcyclohex-2-enone (99)

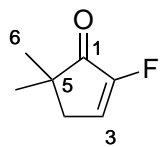
Fluorination according to GP1 using 6,6-dimethylcyclohex-2-enone (124 mg, 1.00 mmol) and pyridine. The reaction was stirred at 40 °C for 2.5 h to yield **99** (121 mg, 85%) as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (d, J_{HF} = 0.5 Hz, 6H, 7-H), 1.85 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.0 Hz, 2H, 5-H), 2.43 (dq, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.5 Hz, 2H, 4-H), 6.37 (dt, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.4 Hz, J_{HF} = 13.6 Hz, 1H, 3-H).

¹³C NMR (125 MHz): δ 20.6 (d, J_{CF} = 5.9 Hz, C-4), 24.0 (d, J_{CF} = 0.9 Hz, C-7), 36.1 (d, J_{CF} = 1.4 Hz, C-5), 42.8 (d, J_{CF} = 3.5 Hz, C-6), 123.5 (d, J_{CF} = 13.3 Hz, C-3), 152.6 (d, J_{CF} = 261.2 Hz, C-2), 196.9 (d, J_{CF} = 17.7 Hz, C-1).

¹⁹F NMR (282 MHz): δ -130.8.

ESI-HRMS calcd. for C₈H₁₁FONa [M+Na]⁺: 165.0683; found 165.0686.

2-Fluoro-5,5-dimethylcyclopent-2-enone (101)

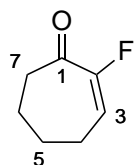
Fluorination according to GP1 using 5,5-dimethylcyclopent-2-enone (110 mg, 1.00 mmol) and pyridine. The reaction was stirred at 40 °C for 2.5 h to yield **101** (86.8 mg, 68%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (m_c, 6H, 6-H), 2.40 (dd, ³J_{HH} = 6.4 Hz, J_{HF} = 3.1 Hz, 2H, 4-H), 6.87 (t, J_{HH} = 3.1 Hz, 1H, 3-H).

¹³C NMR (125 MHz): δ 25.1 (C-6), 37.9 (d, J_{CF} = 4.9 Hz, C-4), 42.0 (d, J_{CF} = 4.3 Hz, C-5), 134.1 (d, J_{CF} = 6.5 Hz, C-3), 156.9 (d, J_{CF} = 283.0 Hz, C-2), 204.2 (d, J_{CF} = 15.8 Hz, C-1).

¹⁹F NMR (282 MHz): δ -140.2.

ESI-HRMS calcd. for C₇H₉FOH [M+H]⁺: 129.0711; found 129.0710.

2-Fluorocyclohept-2-enone (102)

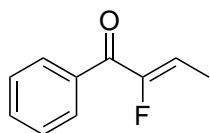
Fluorination according to GP1 using cyclohept-2-enone (110 mg, 1.00 mmol) and DMAP. The reaction was stirred at 40 °C for 2.5 h. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (pentane:Et₂O 60:1 to 30:1, R_f(pentane:Et₂O 5:1) = 0.30) to yield **102** (46.8 mg, 33%) as a yellow oil, 7-Fluorocyclohept-2-en-1-on (2.4 mg, 2%) as a yellow oil and 2,7-Difluorocyclohept-2-en-1-on (4.1 mg, 3%) as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.78-1.88 (m, 4H, 5-H, 6-H), 2.42 (m_c, 2H, 4-H), 2.66 (m_c, 2H, 7-H), 6.37 (dt, ³J_{HH} = 6.3 Hz, J_{HF} = 21.8 Hz, 1H, 3-H).

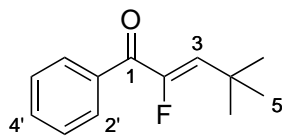
¹³C NMR (125 MHz): δ 21.1 (C-5), 24.9 (d, J_{CF} = 7.9 Hz, C-4), 25.6 (C-6), 41.7 (d, J_{CF} = 3.71 Hz, C-7), 123.6 (d, J_{CF} = 21.6 Hz, C-3), 155.7 (d, J_{CF} = 248.5 Hz, C-2), 194.6 (d, J_{CF} = 22.3 Hz, C-1).

¹⁹F NMR (282 MHz): δ -118.7.

ESI-HRMS calcd. for C₇H₉FONa [M+Na]⁺: 151.0527; found 151.0530.

(Z)-2-Fluoro-1-phenylbut-2-en-1-one (103)

Fluorination according to GP1 using 1-phenylbut-2-en-1-one (146 mg, 1.00 mmol) and pyridine. The reaction was stirred at 40 °C for 2.5 h to yield **103** (142 mg, 86%) as a yellow oil. Analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[172]

(Z)-2-Fluoro-4,4-dimethyl-1-phenylpent-2-en-1-one (104)

To a solution of 4,4-dimethyl-1-phenylpent-2-en-1-one (94.7 mg, 0.500 mmol) in MeCN (1 mL) was added pyridine (158 μ L, 155 mg, 1.96 mmol) and TMSOTf (350 μ L, 430 mg, 1.93 mmol) at RT and

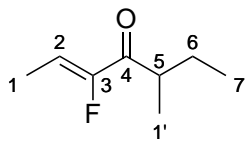
stirred for 1.5 h at RT. This solution was added to a solution of selectfluorbis(tetrafluoroborate) (212 mg, 0.601 mmol) in MeCN (7 mL) at 40 °C and the suspension was stirred for 22 h. All liquids were removed by bulb to bulb distillation. To the residue was added NaOH (2 M, 3 mL, 6 mmol), Et₂O (10 mL) and stirred for 10 min. After the phase-separation, the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with HCl (2 M, 2 x 3 mL), water (3 mL) and brine (3 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (pentane:Et₂O 40:1 to 20:1, *R_f*(pentane:Et₂O 5:1) = 0.56) to yield **104** (62.9 mg, 61%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (d, J_{HF} = 1.1 Hz, 9H, 5-H), 5.98 (d, J_{HF} = 39.6 Hz, 1H, 3-H), 7.46 (m_c, 2H, 3'-H), 7.57 (m_c, 1H, 4'-H), 7.79 (m_c, 2H, 2'-H).

¹³C NMR (125 MHz): δ 29.9 (d, J_{CF} = 3.0 Hz, C-5), 32.8 (C-4), 128.5 (C-3'), 129.5 (d, J_{CF} = 4.0 Hz, C-2'), 132.3 (d, J_{CF} = 8.0 Hz, C-3), 132.8 (C-4'), 136.5 (C-1'), 154.1 (d, J_{CF} = 263.9 Hz, C-2), 188.6 (d, J_{CF} = 29.3 Hz, C-1).

¹⁹F NMR (282 MHz): δ -123.1.

ESI-HRMS calcd. for C₁₃H₁₅FONa [M+Na]⁺: 229.0999; found 229.0998.

(Z)-3-Fluoro-5-methylhept-2-en-4-one (106)

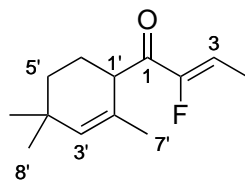
Fluorination according to GP1 using filbertone (146 μ L, 123 mg, 0.98 mmol) and pyridin. The reaction was stirred at 40 °C for 2.5 h to yield **106** (103 mg, 73%) as a yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 3H, 7-H), 1.09 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 2H, 1'-H), 1.40 (m_c, 1H, 6-H), 1.71 (m_c, 1H, 6-H), 1.79 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.9$ Hz, 2H, 1-H), 2.91 (dsxtet, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, $J_{\text{HF}} = 1.8$ Hz, 1H, 5-H), 6.11 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 34.3$ Hz, 1H, 2-H).

^{13}C NMR (125 MHz): δ 9.8 (d, $J_{\text{CF}} = 5.1$ Hz, C-1), 11.8 (C-7), 16.0 (C-1'), 26.0 (C-6), 42.1 (C-5), 114.3 (d, $J_{\text{CF}} = 13.9$ Hz, C-2), 156.1 (d, $J_{\text{CF}} = 261.9$ Hz, C-3), 197.8 (d, $J_{\text{CF}} = 29.1$ Hz, C-4).

^{19}F NMR (282 MHz): δ -131.0.

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{FONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 167.0843; found 167.0854.

(Z)-2-Fluoro-1-(2',4',4'-trimethylcyclohex-2'-en-1'-yl)but-2-en-1-one (107)

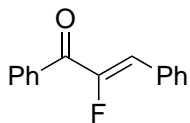
Fluorination according to GP1 using isodamascone (192 mg, 1.00 mmol) and DMAP. The reaction was stirred at RT for 4.0 h. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (pentane:Et₂O 40:1 to 20:1, R_f (pentane:Et₂O 20:1) = 0.73) to yield **107** (70.0 mg, 33%) as a yellow oil and the starting material (50.8 mg, 26%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (s, 3H, 8'-H), 1.00 (s, 3H, 8'-H), 1.37 (m_c, 2H, CH_2), 1.53 (s, 3H, 7'-H), 1.73-1.85 (m, 4H, 4-H, CH_2), 1.87-2.02 (m, 1H, CH_2), 3.47 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 1H, 1'-H), 5.40 (s, 1H, 3'-H), 6.15 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $J_{\text{HF}} = 34.8$ Hz, 1H, 3-H).

^{13}C NMR (75 MHz): δ 9.9 (d, $J_{\text{CF}} = 5.7$ Hz, C-4), 22.6 (C-7'), 23.6 (d, $J_{\text{CF}} = 1.3$ Hz, C-6'), 29.5 (C-8'), 29.9 (C-8'), 31.7 (C-4'), 33.9 (C-5'), 47.5 (C-1'), 114.6 (d, $J_{\text{CF}} = 13.1$ Hz, C-3), 127.8 (C-2'), 136.6 (C-3'), 156.2 (d, $J_{\text{CF}} = 262.4$ Hz, C-2), 195.3 (d, $J_{\text{CF}} = 29.1$ Hz, C-1).

^{19}F NMR (282 MHz): δ -130.0.

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 233.1312; found 233.1309.

(Z)-2-Fluoro-1,3-diphenylprop-2-en-1-one (116)

To a solution of chalcone (104 mg, 0.500 mmol) in MeCN (1.5 mL) was added pyridine (60.5 μ L, 59.3 mg, 0.751 mmol) and TMSOTf (136 μ L, 167 mg, 0.751 mmol) at -30°C . The reaction was allowed to warm to RT and stirred for 70 min at RT. This solution was added to a solution of selectfluorbis(triflate) (271 mg 0.510 mmol) in MeCN (20 mL) at RT and the suspension was stirred for 2 d and 20 h. Then the solution was stirred at 40°C for 1 d. Then TMSOTf (136 μ L, 167 mg, 0.751 mmol) was added and the reaction was stirred at 40°C for 20 h. DBU (330 μ L, 337 mg, 2.21 mmol) was added and the reaction was stirred for 30 min at 40°C and then HCl (1 M, 5 mL) was added. The aqueous phase was extracted with MTBE (2 x 40 mL) and the combined organic layers were washed with water (3 mL) and brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 30:1, R_f (cyclohexane:EtOAc 5:1) = 0.48) to yield **116** (46.0 mg, 41%) as a yellow solid. Analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[364]

5.3 Experiments according to chapter 3.2

GP2, General Procedure for the transition-metal-catalyzed trifluoromethylation: A mixture of transition-metal-complex and ligand was stirred for 30 min under reduced pressure. THF (0.7 mL) was added and the resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. Benzaldehyde (**134**, 5.6 μL , 5.9 mg, 55 μmol), diphenylmethane (10.0 μL) and TMSCF_3 (10.0 μL , 9.63 mg, 67.7 μmol) were added and the solution was stirred at room temperature for the given time. The yield was determined by GC.

GP3, General Procedure for taking samples for analytical gas chromatography: A GC-vial was filled with MTBE (0.55 mL) and the reaction sample (50.0 μL) was added. The solution was cooled to 0 °C, HCl (6 M, 5 drops) was added, and the mixture was stirred for 5 min. The organic layer was filtered over SiO_2 and the SiO_2 -plug was washed with EtOAc (2 mL). The filtrate was analyzed by GC.

GC conditions for the determination of the conversion of benzaldehyde (**134**) and the yield of trimethyl(2,2,2-trifluoro-1-phenylethoxy)silane (**137**): Supelco SPB-1 column; 10 min 50 °C isothermal \rightarrow 40 °C min^{-1} to 270 °C, 50 cm s^{-1} gas flow.

Retention times:

Benzaldehyde (**134**) 6.4 min

Trimethyl(2,2,2-trifluoro-1-phenylethoxy)silane (**137**) 12.1 min

Diphenylmethane 13.9 min

Acetophenone (**141**) 11.2 min

4-Methoxybenzaldehyde (**142**) 11.5 min

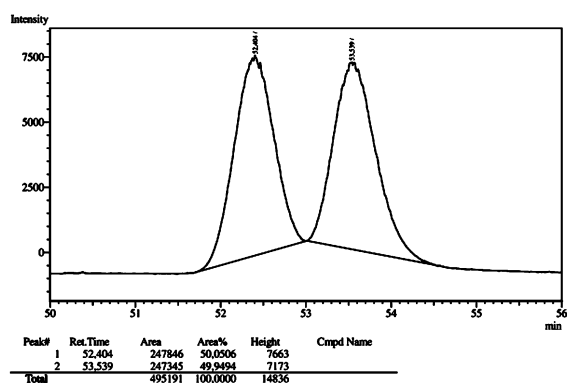
4-Trifluormethylbenzaldehyde (**143**) 6.3 min

GC conditions for the determination of the *ee* of **137**: Cyclodextrin TA; 5 min 35 °C isothermal \rightarrow 0.5 °C min^{-1} to 45 °C, \rightarrow 0.25 °C min^{-1} to 53 °C, \rightarrow 20 °C min^{-1} to 170 °C, 25 cm s^{-1} gas flow.

Retention times:

trimethyl(2,2,2-trifluoro-1-phenylethoxy)silane (**137**) 52.4 min (first enantiomer), 53.5 min (second enantiomer).

5 Experimenteller Teil



Trimethyl(2,2,2-trifluoro-1-phenylethoxy)silane (**137**)

Experiment 1: Trifluoromethylation according to G2 using $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (1.34 mg, $2.94 \mu\text{mol}$) and (*R*)-Binap (**L7**, 3.68 mg, $5.91 \mu\text{mol}$). The reaction was stirred for 24 h at RT. The reaction mixture was poured into MTBE (10 mL) with activated charcoal, stirred for 30 min, and the suspension was filtered over Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 20:1) to yield **137** (1.9 mg, 14%) as a colorless oil.

Experiment 2: Trifluoromethylation according to GP2 using $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (1.14 mg, $2.31 \mu\text{mol}$) and (*R*)-Binap (**L7**, 3.89 mg, $6.25 \mu\text{mol}$). The reaction was stirred for 44 h to yield **137** in 11% yield.

Experiment 3: A mixture of $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (2.49 mg, $5.14 \mu\text{mol}$) and (*S*)-Binap (7.69 mg, $12.4 \mu\text{mol}$) was stirred for 30 min under reduced pressure. THF (1.5 mL) was added, and the resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. Benzaldehyde (**134**, $11.2 \mu\text{L}$, 11.8 mg, $111 \mu\text{mol}$), diphenylmethane ($10.0 \mu\text{L}$) and TMSCF_3 ($30.0 \mu\text{L}$, 28.8 mg, $203 \mu\text{mol}$) were added and the solution was stirred at RT for 45 h to yield **137** in 73% yield.

Experiment 4: Trifluoromethylation according to GP2 using $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (1.15 mg, $2.37 \mu\text{mol}$) and *R*-TolBinap (**L10**, 4.06 mg, $5.98 \mu\text{mol}$). The reaction was stirred for 45 h to yield **137** in quantitative yield.

Experiment 5: Trifluoromethylation according to GP2 using $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (1.12 mg, $2.31 \mu\text{mol}$) and *R*-Segphos (**L11**, 3.68 mg, $6.03 \mu\text{mol}$). The reaction was stirred for 45 h to yield **137** in quantitative yield.

5 Experimenteller Teil

Experiment 6: A mixture of AgF (5 mg, 0.04 mmol) and (*R*)-Binap (**L7**, 29.4 mg, 47.3 μ mol) was stirred for 15 min under reduced pressure. MeOH (1.5 mL) was added and the resulting solution was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Toluol (1 mL) was added and the resulting solution was stirred for 2 min at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. THF (2 mL), benzaldehyde (**134**, 80 μ L, 84.0 mg, 792 μ mol), diphenylmethane (80.0 μ L) and TMSCF₃ (**361**, 288 μ L, 277 mg, 1.95 mmol) were added and the solution was stirred at room temperature for 18 h to yield **137** in 88% yield.

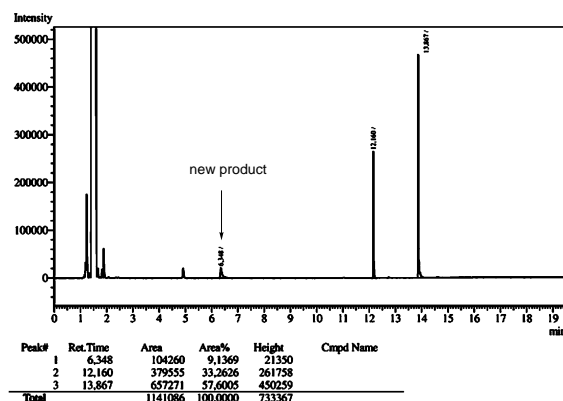
Experiment 7: Pd(OAc)₂ (1.09 mg, 4.86 μ mol) and (*R*)-Binap (**L7**, 6.45 mg, 10.4 μ mol) were stirred for 30 min under reduced pressure. Benzene (1.5 mL) was added and the resulting solution was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. THF (0.7 mL), Benzaldehyde (**134**, 10.0 μ L, 10.5 mg, 98.9 μ mol) and diphenylmethane (10.0 μ L) was added and the resulting solution was stirred for 10 min at room temperature. TMSCF₃ (45.0 μ L, 43.3 mg, 305 μ mol) was added and solution was stirred at room temperature for 70 h to yield **137** in 39% yield.

Experiment 8: [IrCl(coe)₂]₂ (4.56 mg, 5.09 μ mol) and (*R*)-Binap (**L7**, 7.80 mg, 12.5 μ mol) were stirred for 30 min under reduced pressure. THF (1.0 mL) was added, and the resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. Benzaldehyde (**134**, 10.0 μ L, 10.5 mg, 98.9 μ mol), diphenylmethane (10.0 μ L) and TMSCF₃ (45.0 μ L, 43.3 mg, 305 μ mol) was added and solution was stirred at room temperature for 2 h to yield **137** in quantitative yield.

Trimethyl((1,1,1-trifluoro-2-phenylpropan-2-yl)oxy)silane

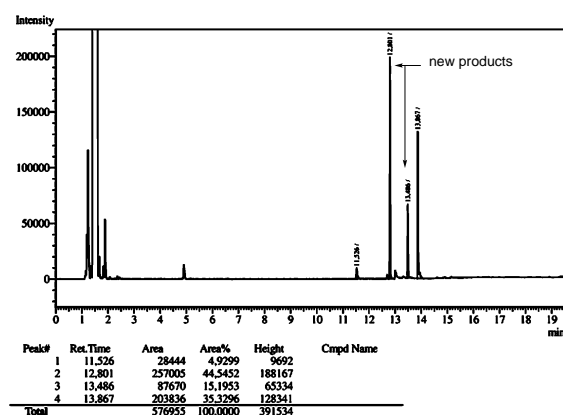
[IrCl(coe)₂]₂ (4.50 mg, 5.02 μ mol) and (*R*)-Binap (**L7**, 7.82 mg, 12.6 μ mol) were stirred for 30 min under reduced pressure. THF (1.0 mL) was added, and the resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. Acetophenone (**141**, 11.7 μ L, 12.1 mg, 100 μ mol), diphenylmethane (10.0 μ L) and TMSCF₃ (45.0 μ L, 43.3 mg, 305 μ mol) was added and the solution was stirred at room temperature for 46 h showing 7% conversion of acetophenone (**141**).

5 Experimenteller Teil



Trimethyl(2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxyphenyl)ethoxy)silane

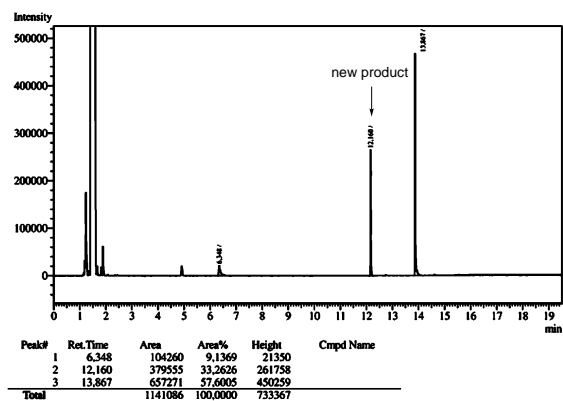
[IrCl(coe)₂]₂ (4.49 mg, 5.01 μ mol) and (*R*)-Binap (**L7**, 7.88 mg, 12.7 μ mol) were stirred for 30 min under reduced pressure. THF (1.0 mL) was added, and the resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. 4-Methoxyacetophenone (**142**, 12.1 μ L, 13.6 mg, 100 μ mol), diphenylmethane (10.0 μ L) and TMSCF₃ (45.0 μ L, 43.3 mg, 305 μ mol) were added and the solution was stirred at room temperature for 17 h showing 85% conversion of 4-methoxybenzaldehyde (**142**).



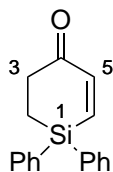
Trimethyl(2,2,2-trifluoro-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethoxy)silane

[IrCl(coe)₂]₂ (4.55 mg, 5.08 μ mol) and (*R*)-Binap (**L7**, 7.92 mg, 12.8 μ mol) were stirred for 30 min under reduced pressure. THF (1.0 mL) was added, and the resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. 4-Trifluoromethylacetophenone (**143**, 13.6 μ L, 17.3 mg, 100 μ mol), diphenylmethane (10.0 μ L) and TMSCF₃ (45.0 μ L, 43.3 mg, 305 μ mol) were added and the solution was stirred at room temperature for 41.5 h showing 91% conversion of 4-trifluoromethoxybenzaldehyde (**143**).

5 Experimenteller Teil



5.4 Experiments according to chapter 3.3

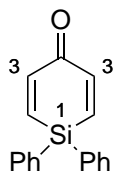
1,1-Diphenyl-2,3-dihydrosilin-4(1H)-one (**175**)

A solution of 1,1-diphenylsilinan-4-one (**176**, 398 mg, 1.50 mmol) and IBX (633 mg, 2.26 mmol) in DMSO (12 mL) and fluorobenzene (1 mL) was stirred for 4 h at 80 °C. The reaction mixture was poured into saturated NaHCO₃-solution (10 mL) and extracted with MTBE (3 x 50 mL). The combined organic layers were

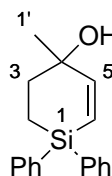
washed with water (10 mL) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 15:1, *R_f*(Cyclohexan:EtOAc 4:1) = 0.48) to yield **175** (80.0 mg, 20%) as a colorless solid. In addition, 200 mg (50%) of the starting material **176** were isolated.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.59 (m_c, 2H, 2-H), 2.79 (m_c, 2H, 3-H), 6.89 (d, ³*J*_{HH} = 14.4 Hz, 1H, 6-H), 7.29 (d, ³*J*_{HH} = 14.4 Hz, 1H, 5-H), 7.35-7.49 (m, 6H, Ar-H), 7.50-7.60 (m, 4H, Ar-H).

¹³C NMR (75 MHz): δ 8.6 (C-2), 36.3 (C-3), 128.5, 130.5, 132.9, 135.1, 145.3, 147.9, 201.9 (C-4).

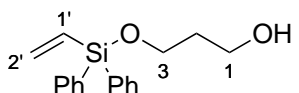
1,1-Diphenylsilin-4(1H)-one (**207**)

A solution of 1,1-diphenylsilinan-4-one (**176**, 130 mg, 48.9 mmol) and IBX (207 mg, 73.9 mmol) in DMSO (5.5 mL) and fluorobenzene (0.5 mL) was stirred for 3 h at 55 °C, then for 24 h at 65 °C, then for 24 h at 75 °C and then for 48 h at 85 °C. IBX (140 mg, 50.0 mmol) was added and stirred for 4 h at 85 °C, then more IBX (76.1 mg, 27.1 mmol) was added and stirred for 20 h and then more IBX (146 mg, 52.1 mmol) was added and stirred for 4 h at 85 °C. The reaction mixture was poured into saturated NaHCO₃-solution (5 mL) and extracted with MTBE (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 15:1, *R_f*(Cyclohexan:EtOAc 4:1) = 0.53) to yield **207** (14.7 mg, 12%) as a colorless solid. In addition, after a second flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 15:1) **175** (12.6 mg, 10%) were isolated. Analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[365]

4-Methyl-1,1-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydrosilin-4-ol (174)

To a solution of 1,1-diphenyl-2,3-dihydrosilin-4(1*H*)-one (**175**, 12.6 mg, 47.7 μmol) in Et_2O (1 mL) was added MeLi (1.6 M in pentane, 50.0 μL , 80 μmol) at 0 °C, stirred for 10 min at 0 °C and then for 2 h at RT. The reaction mixture was poured into saturated NaHCO_3 -solution (2 mL) and extracted with MTBE (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (2 mL) and brine (2 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 15:1 to 10:1, $R_f(\text{Cyclohexan:EtOAc } 4:1) = 0.22$) to yield **174** (8.8 mg, 67%) as a colorless solid.

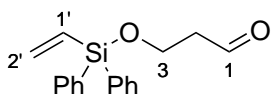
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.15-1.46 (m, 5H, 2-H, 1'-H), 2.03 (m_c , 2H, 3-H), 6.07 (d, $^3J_{\text{HH}} = 14.01$ Hz, 1H, 5-H), 6.84 (d, $^3J_{\text{HH}} = 14.01$ Hz, 1H, 6-H), 7.31-7.46 (m, 6H, Ar-H), 7.46-7.61 (m, 4H, Ar-H).

3-((Diphenyl(vinyl)silyl)oxy)propan-1-ol (219)

To a solution of propane-1,3-diol (**220**, 6.10 mL, 6.41 g, 84.2 mmol) and NEt_3 (3.50 mL, 2.56 g, 25.3 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added chlorodiphenyl(vinyl)silane (**221**, 4.15 g, 17.0 mmol) at RT and was stirred for 66 h at RT. The reaction mixture was poured into water (30 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield **219** (4.60 g, 96%) as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.84 (m_c , 2H, 2-H), 3.81 (m_c , 2H, 3-H), 3.87-3.98 (m, 2H, 1-H), 5.82-6.00 (m, 1H, 2'-H), 6.21-6.35 (m, 1H, 2'-H), 6.39-6.58 (m, 1H, 1'-H), 7.03-7.49 (m, 6H, Ar-H), 7.54-7.66 (m, 4H, Ar-H).

^{13}C NMR (100 MHz): δ 34.6 (C-2), 61.6 (C-3), 62.7 (C-1), 128.1 (C-Ar), 130.3 (C-Ar), 133.2 (C-1'), 134.0 (C-Ar), 135.1 (C-Ar), 137.5 (C-2').

3-((Diphenyl(vinyl)silyl)oxy)propanal (218)

Method 1: A emulsion of 3-((diphenyl(vinyl)silyl)oxy)propan-1-ol (**219**, 238 mg, 838 μmol), TEMPO (5.8 mg, 37 μmol), KBr (22.4 mg, 188 μmol), NaHCO_3 (5%, 5.00 mL, 2.98 mmol) and NaOCl (6-14% in H_2O , 1.7 mL) in CH_2Cl_2 (8 mL) was stirred for 15 min at RT. The re-

5 Experimenteller Teil

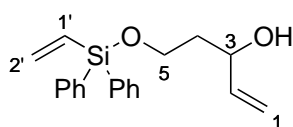
action mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL) and brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield **218** (224 mg, 95%) as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.66 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 6.17$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.06$ Hz, 2H, 2-H), 4.12 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.07$ Hz, 2H, 3-H), 5.91 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 20.11$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 3.87$ Hz, 1H, 2'-H), 6.30 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 14.91$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 3.87$ Hz, 1H, 2'-H), 6.47 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 20.11$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 14.91$ Hz, 1H, 1'-H), 7.35-7.46 (m, 6H, Ar-H), 7.55-7.62 (m, 4H, Ar-H), 9.80 (t, $^3J_{\text{HH}} = 2.06$ Hz, 1H, 1-H).
 ^{13}C NMR (100 MHz): δ 46.4 (C-2), 58.0 (C-3), 128.1 (C-Ar), 130.3 (C-Ar), 133.0 (C-1'), 133.7 (C-Ar), 135.1 (C-Ar), 137.7 (C-2'), 201.8 (C-1).

Method 2: A solution of 3-((diphenyl(vinyl)silyl)oxy)propan-1-ol (**219**, 47.4 mg, 167 μmol) and DMP (98.0 mg, 231 μmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was stirred for 4 h at RT. The reaction mixture was poured into saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -solution (2 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 7 mL). The combined organic layers were washed with water (3 mL) and brine (3 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. ^1H NMR spectroscopy of the crude product revealed mainly decomposition of the starting material **219** and only 50% of **218**.

Method 3: To a solution of oxalylchloride (1.50 mL, 2.26 g, 17.8 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was slowly added DMSO (2.50 mL, 2.78 g, 35.6 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) at -78°C and stirred for 20 min at -78°C . Then, 3-((diphenyl(vinyl)silyl)oxy)propan-1-ol (**219**, 4.60 g, 16.2 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added and stirred for 1 h at -78°C . NEt_3 (11.0 mL) was added at -78°C and the solution was warmed to RT over 17 h. The reaction mixture was poured into water (30 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (30 mL) and brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. ^1H NMR spectroscopy of the crude product revealed mainly decomposition of the starting material **219**.

5-((Diphenyl(vinyl)silyl)oxy)pent-1-en-3-ol (**217**)



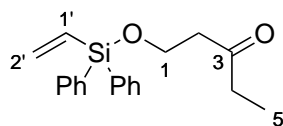
To a solution of 3-((diphenyl(vinyl)silyl)oxy)propanal (**218**, 207 mg, 733 μmol) in THF (10 mL) was added vinylmagnesiumbromide (1.0 M in THF, 0.73 mL, 0.73 mmol) at -78°C and was warmed

5 Experimenteller Teil

to 10 °C in 5 h. The reaction mixture was poured into saturated NH₄Cl-solution (5 mL) and extracted with MTBE (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 5:1, *R_f*(Cyclohexan:EtOAc 5:1) = 0.28) to yield **217** (11.3 mg, 5%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.81 (m_c, 2H, 4-H), 2.82 (m_c, 1H, OH), 3.99 (m_c, 2H, 5-H), 4.40 (m_c, 1H, 3-H), 5.11 (dd, ³*J*_{HH} = 10.42 Hz, ²*J*_{HH} = 1.56 Hz, 1H, 1-H), 5.27 (dd, ³*J*_{HH} = 17.04 Hz, ²*J*_{HH} = 1.56 Hz, 1H, 1-H), 5.81-6.01 (m, 2H, 2-H, 2'-H), 6.31 (dd, ³*J*_{HH} = 14.83 Hz, ²*J*_{HH} = 3.79 Hz, 1H, 2'-H), 6.50 (dd, ³*J*_{HH} = 20.20 Hz, ²*J*_{HH} = 14.83 Hz, 1H, 1'-H), 7.36-7.46 (m, 6H, Ar-H), 7.59-7.65 (m, 4H, Ar-H).

1-((Diphenyl(vinyl)silyl)oxy)pentan-3-one (241)

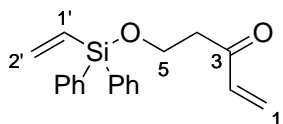


A solution of 5-((diphenyl(vinyl)silyl)oxy)pent-1-en-3-ol (**217**, 38.4 mg, 124 μmol) and Grubbs 2 (5.12 mg, 6.03 μmol) in toluene (2 mL) was stirred for 24 h at 100 °C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was filtered through a short pad of silica gel (CH₂Cl₂) to yield **241** (28.1 mg, 73%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.03 (t, ³*J*_{HH} = 7.12 Hz, 3H, 5-H), 2.44 (q, ³*J*_{HH} = 7.12 Hz, 2H, 4-H), 2.67 (t, ³*J*_{HH} = 6.12 Hz, 2H, 2-H), (t, ³*J*_{HH} = 6.12 Hz, 2H, 1-H), 5.90 (dd, ³*J*_{HH} = 20.69 Hz, ²*J*_{HH} = 3.91 Hz, 1H, 2'-H), 6.29 (dd, ³*J*_{HH} = 14.75 Hz, ²*J*_{HH} = 3.91 Hz, 1H, 2'-H), 6.48 (dd, ³*J*_{HH} = 20.69 Hz, ³*J*_{HH} = 14.75 Hz, 1H, 1'-H), 7.35-7.43 (m, 6H, Ar-H), 7.57-7.62 (m, 4H, Ar-H).

¹³C NMR (100 MHz): δ 7.69 (C-5), 36.9 (C-4), 45.2 (C-2), 59.6 (C-1), 128.1 (C-Ar), 130.2 (C-Ar), 133.3 (C-2'), 134.1 (C-Ar), 135.1 (C-Ar), 137.4 (C-1'), 210.2 (C-3).

5-((Diphenyl(vinyl)silyl)oxy)pent-1-en-3-one (216)



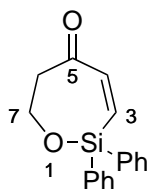
A solution of 5-((diphenyl(vinyl)silyl)oxy)pent-1-en-3-ol (**217**, 74.4 mg, 240 μmol) and DMP (129 mg, 304 μmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was stirred for 15 min at 0 °C and for 2 h at RT. The reaction mixture was poured into saturated Na₂S₂O₃-solution (2 mL) plus saturated NaHCO₃-solution (2 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were

5 Experimenteller Teil

washed with water (3 mL) and brine (3 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 5:1, R_f (Cyclohexan:EtOAc 5:1) = 0.28) to yield **216** (45.0 mg, 61%) as a colorless oil.

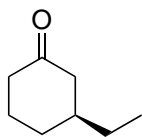
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.88 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.50 Hz, 2H, 4-H), 4.10 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.50 Hz, 2H, 5-H), 5.84 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.42 Hz, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.25 Hz, 1H, 1-H), 5.90 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 20.19 Hz, $^2J_{\text{HH}}$ = 4.02 Hz, 1H, 2'-H), (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.72 Hz, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.25 Hz, 1H, 1-H), 6.25-6.57 (m, 3H, 2-H, 1'-H, 2'-H), 7.36-7.46 (m, 6H, Ar-H), 7.58-7.64 (m, 4H, Ar-H).

2,2-Diphenyl-6,7-dihydro-1,2-oxasilepin-5(2H)-one (**215**)



A solution of 5-((diphenyl(vinyl)silyl)oxy)pent-1-en-3-one (**216**, 36.2 mg, 118 μ mol) and Umicore M2 (65.7 mg, 69.2 μ mol) in toluene (4 mL) was stirred for 22 h at 100 °C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. ¹H NMR spectroscopy of the crude product revealed mainly starting material **216** and only 26% of **215**. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 10:1) but no product **215** could be isolated.

5.5 Experiments according to chapter 3.4

(S)-3-Ethylcyclohexanone (**280**)

A mixture of copper(I)-thiophene-2-carboxylate (1.07 mg, 5.60 μmol), (*S,R,R*)-**L12** (11.2 mg, 11.2 μmol) and 4-(cyclohex-2-en-1-ylidene)morpholin-4-ium tetrafluoroborate (**270**, 70.0 mg, 276 μmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (2 mL), stirred for 0.5 h at rt, and then cooled to -30°C . ZnEt_2 (1.5 M in toluene, 0.280 mL, 0.414 mmol) was added slowly, and the resulting solution was stirred for 20 h at -30°C . The reaction mixture was quenched by slowly addition of $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ and stirred for 10 min at rt, filtered and concentrated under reduced pressure to yield **280** (6.97 mg, 20%, 40% *ee*) as colorless oil.

GC conditions for the determination of the *ee* of **280**: Cyclodextrin TA; 4 min 80°C isothermal $\rightarrow 10^\circ\text{C min}^{-1}$ to 130°C , $\rightarrow 20^\circ\text{C min}^{-1}$ to 170°C , $\rightarrow 5$ min, 45 cm s^{-1} gas flow.

Retention times:

3-ethylcyclohexanone (**280**) 9.6 min (minor enantiomer), 9.7 min (major enantiomer).

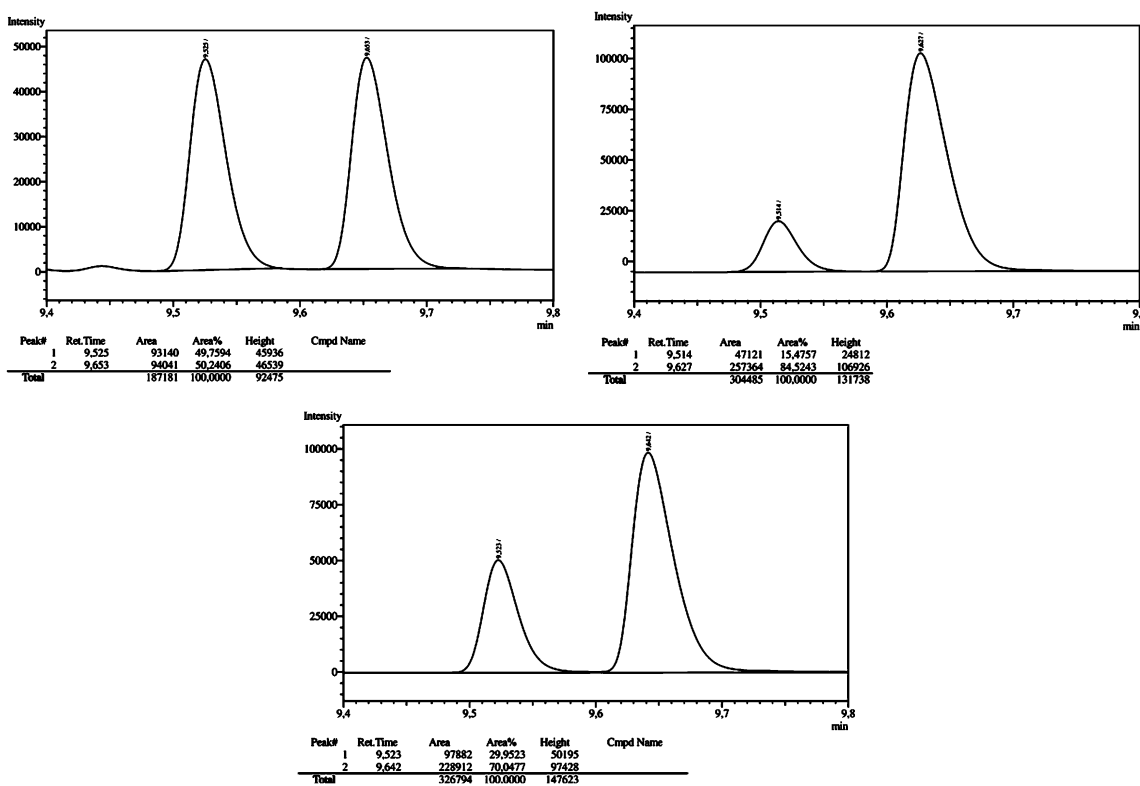
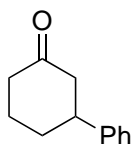


Abbildung 5.5.1: Top left: racemic mixture. Top right: enantiomeric excess after 1 h. Bottom: enantiomeric excess after 20 h.

5 Experimenteller Teil

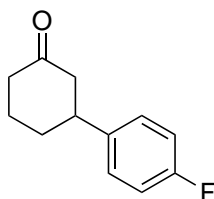
GP 4: General Procedure for the 1,4-Addition of arylmagnesium bromide: To a solution of 4-(cyclohex-2-en-1-ylidene)morpholin-4-ium tetrafluoroborate (**270**, 75.9 mg, 300 μmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added arylmagnesium bromide (600 μmol) at 0 °C and stirred for 2 h at rt. The reaction mixture was poured into saturated NH_4Cl -solution (2 mL) and extracted with MTBE (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with water (3 mL) and brine (3 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH_2Cl_2) to afford the desired product.

3-Phenylcyclohexanone (**282**)



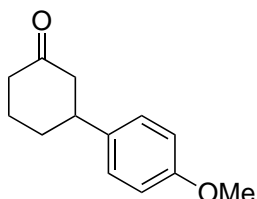
1,4-Addition according to GP4 using phenylmagnesium bromide (2.37 M in Et_2O , 250 μL) yielded **282** (27.1 mg, 51%) as a colorless solid. Analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[366]

3-(4'-Fluorophenyl)cyclohexanone (**284**)



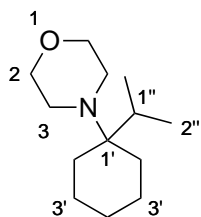
1,4-Addition according to GP4 using 4-fluorophenylmagnesium bromide (0.70 M in THF, 860 μL) yielded **362** (10.8 mg, 19%) as a colorless solid. Analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[366]

3-(4'-Methoxyphenyl)cyclohexanone (**283**)



1,4-Addition according to GP4 using 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.00 M in THF, 600 μL) yielded **283** (11.2 mg, 18%) as a colorless solid. Analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[366]

4-(1-Isopropylcyclohexyl)morpholine (**281**)



1,4-Addition according to GP4 using isopropylmagnesium bromide (1.00 M in THF, 600 μL) yielded **281** (20.1 mg, 32%) as a colorless solid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.86 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.97$ Hz, 6H, 2''-H), 1.14 (m_c , 1H, 4'-H), 1.17-1.26 (m, 2H, 2'-H), 1.32-1.40 (m, 2H, 3'-H), 1.51-

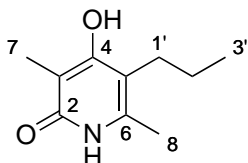
5 Experimenteller Teil

1.63 (m, 2H, 3'-H), 1.63-1.70 (m, 3H, 2'-H, 4'-H), 1.79 (septett, $^3J_{\text{HH}} = 6.97$ Hz, 1H, 1''-H), 2.76 (m_c, 4H, 3-H), 3.61 (m_c, 4H, 2-H).

^{13}C NMR (75 MHz): δ 19.3 (C-2''), 21.4 (C-3'), 26.8 (C-4'), 29.9 (C-2'), 34.9 (C-1''), 46.6 (C-3), 59.2 (C-1'), 68.7 (C-2).

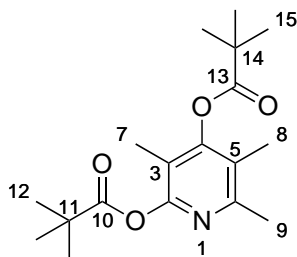
ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 212.2010; found 212.2009.

5.6 Experiments according to chapter 3.5

4-Hydroxy-3,6-dimethyl-5-propylpyridin-2(1H)-one (**322**)

Sodium (730 mg, 31.6 mmol) was reacted with EtOH (12 mL) at RT. Then diethyl-2-methylmalonate (**326**, 5.38 mL, 5.49 g, 31.6 mmol) in toluene (1.7 mL) was added at room temperature and stirred for 30 min. (Z)-ethyl 2-(1-aminoethylidene)pentanoate (**325**, 5.40 g, 31.6 mmol)

in toluene (2.6 mL) was added and refluxed for 24 h. After cooling down to 40 °C, water (21 mL) was added and stirred at 40 °C for 40 min. The aqueous phase was extracted with toluene (2 x 15 mL) and then the aqueous phase was brought to pH 7. The precipitate was filtered and washed with water (10 mL) to yield **322** (3.00 g, 52%) as a yellow solid. Analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[367]

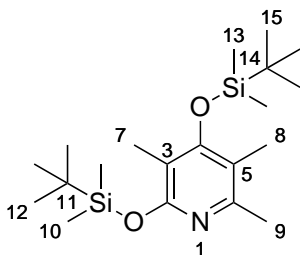
3,5,6-Trimethylpyridine-2,4-diyl bis(2,2-dimethylpropanoate) (**327a**)

To a solution of 4-hydroxy-3,5,6-trimethylpyridin-2(1H)-one (**303**, 99.5 mg, 0.650 mmol) and DMAP (5.6 mg, 0.046 mmol) in pyridine (5 mL) at room temperature was added pivaloylchloride (196 mg, 200 μ L, 1.63 mmol) at room temperature and stirred at room temperature for 16.5 h. The reaction mixture was poured in-

to saturated NaHCO₃-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc) to yield **327a** (186 mg, 90%) as a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (s, 9 H, 12-H), 1.40 (s, 9 H, 15-H), 1.90 (s, 3 H, 7-H), 2.03 (s, 3 H, 8-H), 2.46 (s, 3 H, 9-H).

¹³C NMR (125 MHz): δ 9.8 (C-7), 12.2 (C-8), 22.5 (C-9), 27.4 (C-12, C-15), 39.3 (CMe₃), 39.6 (CMe₃), 115.8 (C-3), 123.1 (C-5), 154.6 (C-6), 155.0 (C-2), 157.2 (C-4), 175.1 (C-13), 176.5 (C-10).

2,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3,5,6-trimethylpyridine (328a)

To a solution of 4-hydroxy-3,5,6-trimethylpyridin-2(1*H*)-one (**303**, 76.7 mg, 0.500 mmol) and NEt₃ (505 mg, 690 μ L, 5.00 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) at 0 °C was added TBSCl (350 μ L, 3 M in toluene) at 0 °C and stirred at RT for 20 h. The reaction mixture was poured into saturated NaHCO₃-solution (5 mL) and extracted with

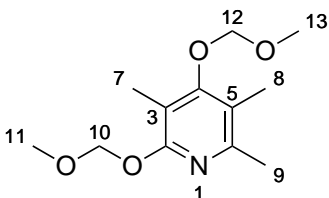
EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield **328a** (159 mg, 83%) as an off-white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.16 (s, 6 H, 10-H), 0.31 (s, 6 H, 13-H), 0.98 (s, 9 H, 15-H), 1.04 (s, 9 H, 12-H), 1.99 (s, 3 H, 7-H), 2.01 (s, 3 H, 8-H), 2.27 (s, 3 H, 9-H).

¹³C NMR (125 MHz): δ -3.9 (C-13), -3.0 (C-10), 10.9 (C-7), 12.9 (C-8), 18.3 (C-14), 18.8 (C-11), 22.5 (C-9), 26.1 (C-12), 26.2 (C-15), 109.0 (C-3), 115.9 (C-5), 151.6 (C-6), 159.7 (C-2), 160.3 (C-4).

2,4-Bis(methoxymethoxy)-3,5,6-trimethylpyridine (330a) and 4-(methoxymethoxy)-1-(methoxymethyl)-3,5,6-trimethylpyridin-2(1*H*)-one (330b)

Method 1: To a solution of 4-hydroxy-3,5,6-trimethylpyridin-2(1*H*)-one (**303**, 931 mg, 6.08 mmol) in DMF (95 mL) at RT was added K₂CO₃ (2.94 g, 21.3 mmol) and stirred at RT for 30 min. Then MOMCl (1.47 g, 1.40 mL, 18.2 mmol) was added and stirred at RT for 20.5 h. The reaction mixture was poured into saturated NaHCO₃-solution (70 mL) and extracted with EtOAc (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with water (70 mL) and brine (70 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (Cyclohexan:EtOAc 10:1 to 5:1, *R*_f(EtOAc:MeOH 4:1) = 0.62) to yield **330a** (1.29 g, 88%) as a colorless solid.



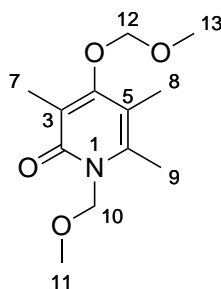
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.12 (s, 3H, 8-H), 2.13 (s, 3H, 7-H), 2.36 (s, 3H, 9-H), 3.51 (s, 3H, 11-H), 3.60 (s, 3H, 13-H), 4.97 (s, 2H, 12-H), 5.55 (s, 2H, 10-H).

¹³C NMR (125 MHz): δ 9.5 (C-7), 12.2 (C-9), 22.6 (C-8), 57.1 (C-11), 57.8 (C-13), 91.7 (C-10), 99.3 (C-12), 110.5 (C-3), 118.5 (C-5), 152.3 (C-6), 159.2 (C-2), 163.3 (C-4).

5 Experimenteller Teil

ESI-HRMS calcd. for $C_{12}H_{20}NO_4$ $[M+H]^+$: 243.1421; found 243.1421.

Method 2: To a solution of 4-hydroxy-3,5,6-trimethylpyridin-2(1*H*)-one (**303**, 39.6 mg, 259 μ mol) in THF (3 mL) at 0 °C was added NaH (50% in mineral oil, 37.4 mg, 779 μ mol) at 0 °C and stirred for 30 min. Then MOMCl (58.6 mg, 55.3 μ L, 728 μ mol) was added at 0 °C and stirred at RT for 26 h. The reaction mixture was poured into saturated $NaHCO_3$ -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc) to yield **330a** (38.5 mg, 61%) as a colorless solid. The product **330b** decomposed on silica gel. NMR data of **363** from the crude product:



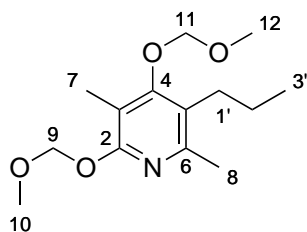
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.04 (s, 3H, 7-H or 8-H), 2.07 (s, 3H, 7-H or 8-H), 2.37 (s, 3H, 9-H), 3.40 (s, 3H, 11-H), 3.59 (s, 3H, 13-H), 4.98 (s, 2H, 12-H), 5.53 (s, 2H, 10-H).

Method 3: To a solution of 4-hydroxy-3,5,6-trimethylpyridin-2(1*H*)-one (**303**, 153 mg, 1.00 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) at 0 °C was added $NEt(iPr)_2$ (1.29 g, 1.70 mL, 10.0 mmol) at 0 °C and stirred for 5 min. Then MOMCl (121 mg, 114 μ L, 1.50 mmol) was added at 0 °C and stirred at RT for 24 h. The reaction mixture was poured into saturated $NaHCO_3$ -solution (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the diprotected compounds (145 mg, 60%, ratio **330a:330b** 10:1) as an off-white solid.

Method 4: To a solution of 4-hydroxy-3,5,6-trimethylpyridin-2(1*H*)-one (**303**, 76.3 mg, 0.500 mmol) in NEt_3 (6 mL) at 0 °C was added MOMCl (127 mg, 120 μ L, 1.58 mmol) was added at 0 °C and stirred at RT for 24 h. The reaction mixture was poured into saturated $NaHCO_3$ -solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the diprotected compounds (72.9 mg, 60%, ratio **330a:330b** 3:1) as an off-white solid.

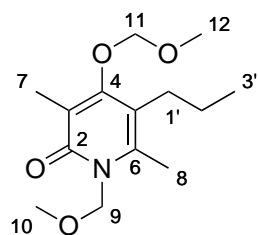
2,4-Bis(methoxymethoxy)-3,6-dimethyl-5-propylpyridine (331a) and 4-(methoxymethoxy)-1-(methoxymethyl)-3,6-dimethyl-5-propylpyridin-2(1H)-one (331b)

To a solution of 4-hydroxy-3,6-dimethyl-5-propylpyridin-2(1H)-one (**322**, 1.50 g, 8.28 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C was added NaH (60% in mineral oil, 2.48 g, 49.7 mmol) at 0 °C and stirred for 30 min. Then MOMCl (2.67 g, 2.52 mL, 33.1 mmol) was added at 0 °C and stirred at RT for 10 d. The reaction mixture was poured into saturated NaHCO₃-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 15:1 to 2:1) to yield **331a** (1.25 g, 56%, *R_f*(EtOAc) = 0.36) and **331b** (370 mg, 17%, *R_f*(EtOAc) = 0.09) as a colorless solids.



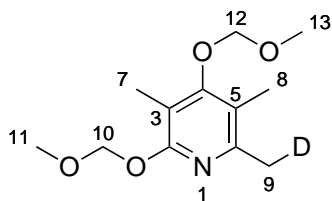
331a: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (t, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, 3H, 3'-H), 1.50 (m_c, 2H, 2'-H), 2.11 (s, 3H, 7-H), 2.39 (s, 3H, 8-H), 2.53 (m_c, 2H, 1'-H), 3.52 (s, 3H, 12-H), 3.60 (s, 3H, 10-H), 4.97 (s, 2H, 11-H), 5.55 (s, 2H, 9-H).

¹³C NMR (75 MHz): δ 9.8 (C-7), 14.6 (C-3'), 22.1 (C-8), 23.1 (C-2'), 28.8 (C-1'), 57.2 (C-10), 57.6 (C-12), 91.7 (C-9), 99.6 (C-11), 110.4 (C-3), 123.7 (C-5), 152.0 (C-6), 159.3 (C-2), 163.6 (C-4).



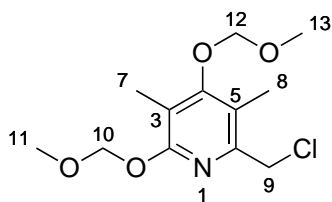
331b: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (t, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, 3H, 3'-H), 1.47 (m_c, 2H, 2'-H), 2.06 (s, 3H, 7-H), 2.39 (s, 3H, 8-H), 2.45 (m_c, 2H, 1'-H), 3.41 (s, 3H, 12-H), 3.59 (s, 3H, 10-H), 5.00 (s, 2H, 11-H), 5.53 (s, 2H, 9-H).

¹³C NMR (75 MHz): δ 11.7 (C-7), 14.3 (C-3'), 15.3 (C-8), 23.4 (C-2'), 22.1 (C-1'), 57.2 (C-10), 57.8 (C-12), 74.6 (C-9), 99.5 (C-11), 115.4 (C-3), 125.7 (C-5), 140.4 (C-6), 164.0 (C-2), 165.4 (C-4).

2,4-Bis(methoxymethoxy)-3,5-dimethyl-6-(methyl-D¹)pyridine (334a)

To a solution of 2,4-bis(methoxymethoxy)-3,5,6-trimethylpyridine (**330a**, 18.8 mg, 78.0 μ mol) in THF (1 mL) at -78°C was added $t\text{BuLi}$ (2.0 M in hexane, 59 μL , 0.12 mmol) at -78°C and stirred at -78°C for 1.5 h. Then D_2O (100 mg, 100 μL , 5 mmol) was added and stirred at -78°C for 10 min. The reaction mixture was poured into water (2 mL) and extracted with EtOAc (3 x 7 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield **334a** (16.8 mg, 89%) as a colorless solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.12 (s, 3H, 8-H), 2.13 (s, 3H, 7-H), 2.36 (m, 2H, 9-H), 3.51 (s, 3H, 11-H), 3.60 (s, 3H, 13-H), 4.97 (s, 2H, 12-H), 5.55 (s, 2H, 10-H).

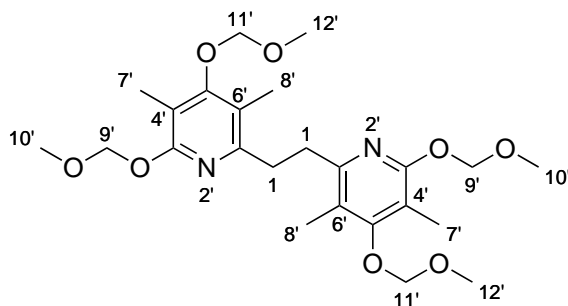
6-(Chloromethyl)-2,4-bis(methoxymethoxy)-3,5-dimethylpyridine (336a)

To a solution of 2,4-bis(methoxymethoxy)-3,5,6-trimethylpyridine (**330a**, 433 mg, 1.80 mmol) in 12 mL THF at -78°C was added $t\text{BuLi}$ (1.75 M in hexane, 1.64 mL, 2.88 mmol) at -78°C and stirred at -78°C for 1 h. To a solution of C_2Cl_6 (1.18 g, 4.49 mmol) in THF (10 mL) at -78°C was added the solution of deprotonated **330a** and then the solution was warmed to RT in 2 h. The reaction mixture was poured into saturated NaHCO_3 -solution (7 mL) and extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (7 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 10:1 to 5:1, $R_f(\text{Cyclohexan:EtOAc } 4:1) = 0.4$) to yield **336a** (429 mg, 88%) as a colorless solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.16 (s, 3H, 7-H), 2.27 (s, 3H, 8-H), 3.52 (s, 3H, 11-H), 3.61 (s, 3H, 13-H), 4.58 (s, 2H, 9-H), 4.99 (s, 2H, 12-H), 5.56 (s, 2H, 10-H).

^{13}C NMR (125 MHz): δ 9.8 (C-7), 11.5 (C-8), 46.0 (C-9), 57.3 (C-11), 57.8 (C-13), 92.0 (C-10), 99.4 (C-12), 114.0 (C-3), 120.5 (C-5), 145.5 (C-6), 159.7 (C-2), 164.0 (C-4).

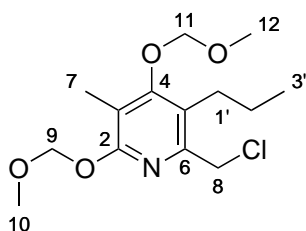
ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClINO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 298.0814; found 298.0817.

1,2-Bis(3',5'-bis(methoxymethoxy)-4',6'-dimethylpyridin-1'-yl)ethane (339)

To a solution of 2,4-bis(methoxymethoxy)-3,5,6-trimethylpyridine (**330a**, 10.6 mg, 43.9 μmol) in THF (1.5 mL) at -78°C was added $t\text{BuLi}$ (2.0 M in pentane, 35 μL , 70 μmol) and stirred at -78°C for 1 h. Then NBS (21.3 mg, 120 μmol) was added and the

solution was warmed to RT over night. The reaction mixture was poured into water (3 mL) and extracted with EtOAc (3 x 7 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 3:1 to 1:1, $R_f(\text{Cyclohexan:EtOAc } 2:1) = 0.50$) to yield **339** (1.2 mg, 11%) as a colorless solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.12 (s, 6H, 8'-H), 2.13 (s, 6H, 7'-H), 3.03 (s, 4H, 1-H), 3.50 (s, 6H, 10'-H), 3.60 (s, 6H, 12'-H), 4.96 (s, 4H, 11'-H), 5.52 (s, 4H, 9'-H).

6-(Chloromethyl)-2,4-bis(methoxymethoxy)-3-methyl-5-propylpyridine (337a)

To a solution of 2,4-bis(methoxymethoxy)-3,6-dimethyl-5-propylpyridine (**331a**, 134 mg, 498 μmol) in THF (1.5 mL) at -78°C was added $t\text{BuLi}$ (1.98 M in hexane, 300 μL , 594 μmol) at -78°C and stirred at -78°C for 1 h. To a solution of C_2Cl_6 (284 mg, 1.20 mmol) in THF (1.5 mL) at -78°C

was added the solution of deprotonated **331a** and then the solution was warmed to RT within 2 h. The reaction mixture was poured into saturated NaHCO_3 -solution (3 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (7 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 15:1 to 5:1, $R_f(\text{EtOAc}) = 0.85$) to yield **337a** (120 mg, 79%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4 \text{ Hz}$, 3H, 3'-H), 1.58 (m_c , 2H, 2'-H), 2.15 (s, 3H, 7-H), 2.64 (m_c , 2H, 1'-H), 3.53 (s, 3H, 12-H), 3.60 (s, 3H, 10-H), 4.58 (s, 2H, 8-H), 5.00 (s, 2H, 11-H), 5.57 (s, 2H, 9-H).

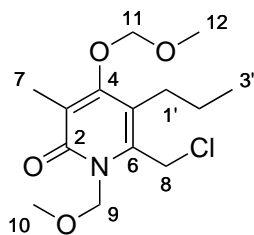
^{13}C NMR (125 MHz): δ 10.1 (C-7), 14.6 (C-3'), 24.1 (C-2'), 28.4 (C-1'), 45.5 (C-8), 57.4

5 Experimenteller Teil

(C-10), 57.8 (C-12), 92.1 (C-9), 99.7 (C-11), 113.9 (C-3), 125.4 (C-5), 149.3 (C-6), 160.0 (C-2), 164.3 (C-4).

ESI-HRMS calcd. for $C_{14}H_{22}ClNO_4Na$ $[M+Na]^+$: 326.1130; found 326.1126.

6-(Chloromethyl)-4-(methoxymethoxy)-1-(methoxymethyl)-3-methyl-5-propylpyridin-2(1H)-one (**337b**)



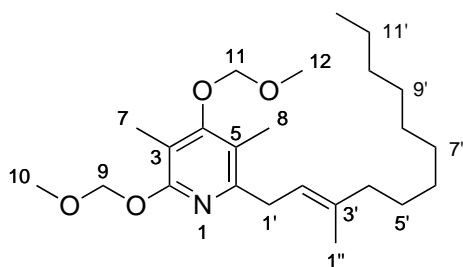
To a solution of 4-(methoxymethoxy)-1-(methoxymethyl)-3,6-dimethyl-5-propylpyridin-2(1H)-one (**331b**, 134 mg, 500 μ mol) in THF (1.5 mL) at -78°C was added $t\text{BuLi}$ (1.98 M in hexane, 300 μ L, 594 μ mol) at -78°C and stirred at -78°C for 1 h. To a solution of C_2Cl_6 (284 mg, 1.20 mmol) in THF (1.5 mL) at -78°C was added

the solution of deprotonated **331b** and then the solution was warmed to RT in 2 h. The reaction mixture was poured into saturated NaHCO_3 -solution (3 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (7 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 15:1 to 5:1, R_f (cyclohexane:EtOAc 5:1) = 0.08) to yield **337b** (78.1 mg, 52%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 3H, 3'-H), 1.58 (m_c, 2H, 2'-H), 2.09 (s, 3H, 7-H), 2.52 (m_c, 2H, 1'-H), 3.42 (s, 3H, 10-H), 3.59 (s, 3H, 12-H), 4.71 (s, 2H, 8-H), 5.03 (s, 2H, 9-H), 5.67 (s, 2H, 11-H).

^{13}C NMR (100 MHz): δ 11.9 (C-7), 14.5 (C-3'), 24.0 (C-2'), 28.4 (C-1'), 37.9 (C-8), 57.3 (C-10), 57.4 (C-12), 73.9 (C-9), 99.7 (C-11), 119.4 (C-3), 119.5 (C-5), 137.5 (C-6), 163.5 (C-4), 164.9 (C-2).

ESI-HRMS calcd. for $C_{14}H_{22}ClNO_4Na$ $[M+Na]^+$: 326.1130; found 326.1127.

(E)-2,4-Bis(methoxymethoxy)-3,5-dimethyl-6-(3'-methyldodec-2'-en-1'-yl)-pyridine (346a)

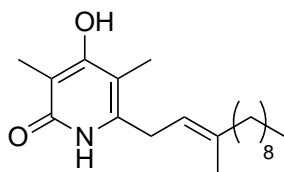
To a solution of (*E*)-dimethyl(2-methylundec-1-en-yl)aluminum (**345**, 0.23 M in THF, 0.78 mL, 0.18 mmol) was added a solution of 6-(chloromethyl)-2,4-bis(methoxymethoxy)-3,5-dimethylpyridine (**336a**, 40.6 mg, 147 μ mol) in THF (2 mL) at -50°C .

To a solution of $(\text{PPh}_3)_2\text{NiCl}_2$ (24.4 mg, 37.3 μ mol) in THF (3.5 mL) was added $n\text{BuLi}$ (1.6 M in hexane, 40 μ L, 64 μ mol) at -50°C . After 5 min at -50°C , the solution of **345** and **336a** was added, warmed to 50°C and stirred for 6 h at 50°C . The reaction mixture was poured into saturated NaHCO_3 -solution (5 mL) and saturated NaK-tartrate-solution (5 mL) and extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane:EtOAc 20:1, $R_f(\text{Cyclohexan:EtOAc } 4:1) = 0.61$) to yield **346a** (42.1 mg, 69%) as a colorless solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.95$ Hz, 3H, 12'-H), 1.24 (m_c , 12H, 6'-H to 11'-H), 1.37 (m_c , 2H, 5'-H), 1.71 (m_c , 3H, 1''-H), 1.97 (m_c , 2H, 4'-H), 2.13 (s, 6H, 7-H, 8-H), 3.38 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.13$ Hz, 2H, 1'-H), 3.52 (s, 3H, 10-H), 3.60 (s, 3H, 12-H), 4.97 (s, 2H, 11-H), 5.28 (m_c , 1H, 2'-H), 5.56 (s, 2H, 9-H).

^{13}C NMR (125 MHz): δ 9.6 (C-7), 11.7 (C-8), 14.3 (C-12'), 16.5 (C-1''), 22.8 (C-6' to C-11'), 28.1 (C-5'), 29.5 (C-6' to C-11'), 29.7 (C-6' to C-11'), 29.8 (C-6' to C-11'), 32.1 (C-6' to C-11'), 35.1 (C-1'), 39.9 (C-4'), 57.2 (C-10), 57.8 (C-12), 91.9 (C-9), 99.3 (C-11), 110.5 (C-3), 118.2 (C-5), 121.0 (C-2'), 136.5 (C-3'), 155.0 (C-6), 159.4 (C-2), 163.5 (C-4).

ESI-HRMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408.3108; found 408.3108.

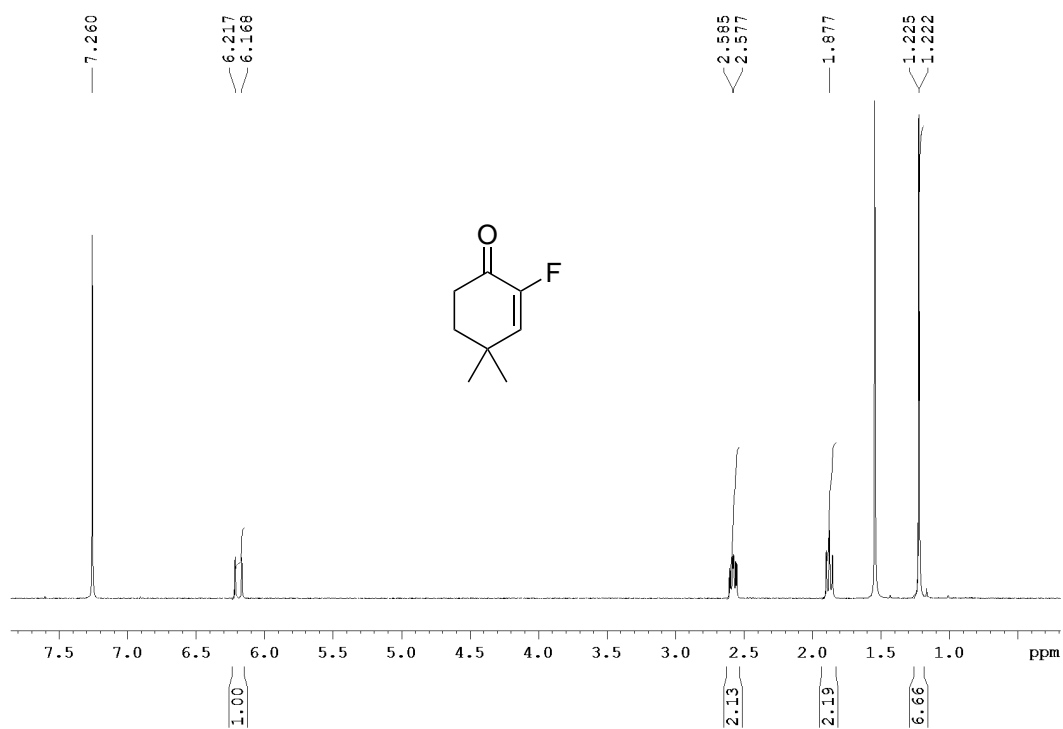
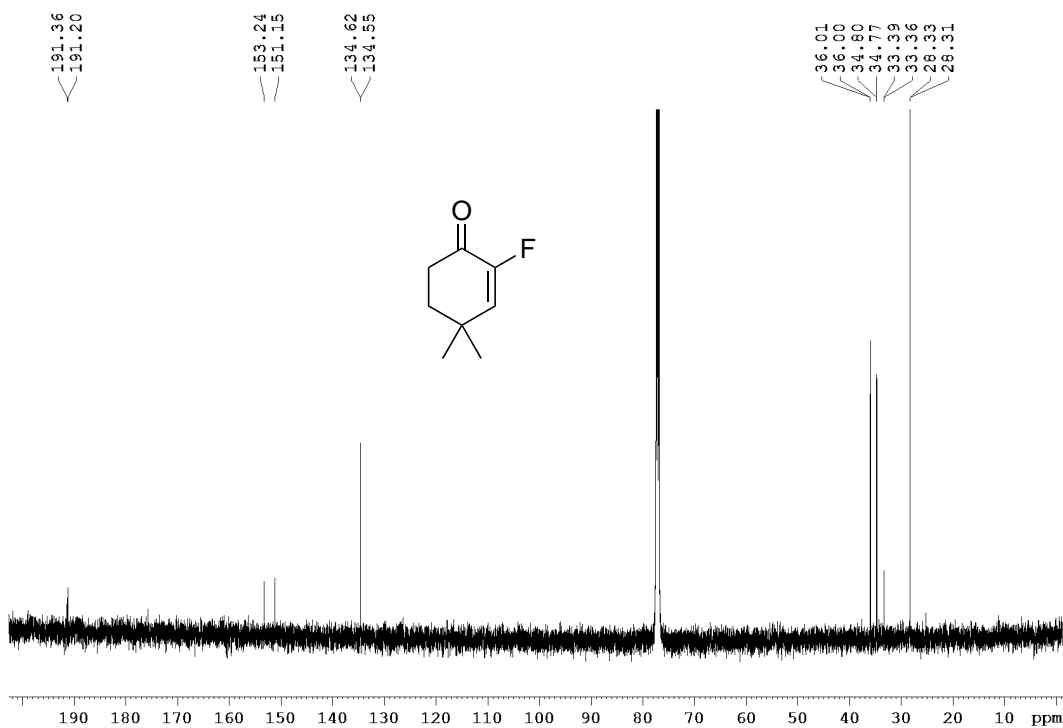
4-Hydroxy-3,5-dimethyl-6-[(E)-3'-methyldodec-2'-en-1'-yl]pyridin-2(1H)-one (320)

To a solution of (*E*)-2,4-bis(methoxymethoxy)-3,5-dimethyl-6-(3'-methyldodec-2'-en-1'-yl)pyridine (**346a**, 40.6 mg, 99.6 μ mol) in THF (1 mL) was added HCl (2 M, 2 drops) at RT and stirred for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to yield **320** (31.8 mg, quant.) as a colorless solid. Analytical data were in accordance

5 Experimenteller Teil

with those reported in the literature.^[322]

6 Spektrenanhang

Abbildung 6.0.1: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung **82**.Abbildung 6.0.2: ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung **82**.

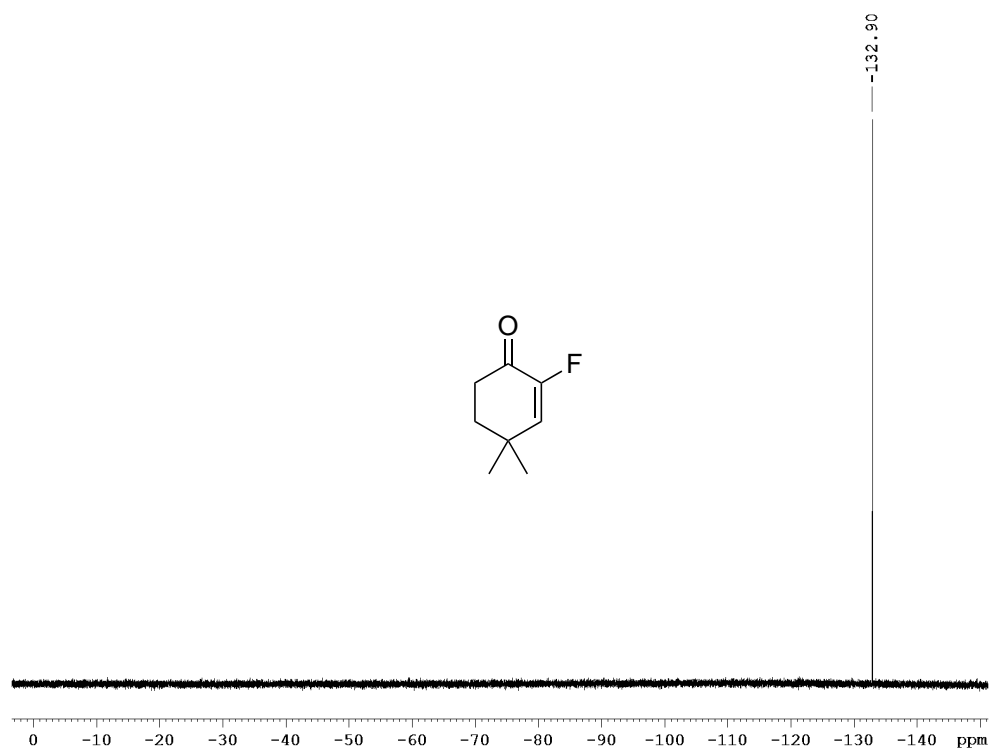


Abbildung 6.0.3: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 82.

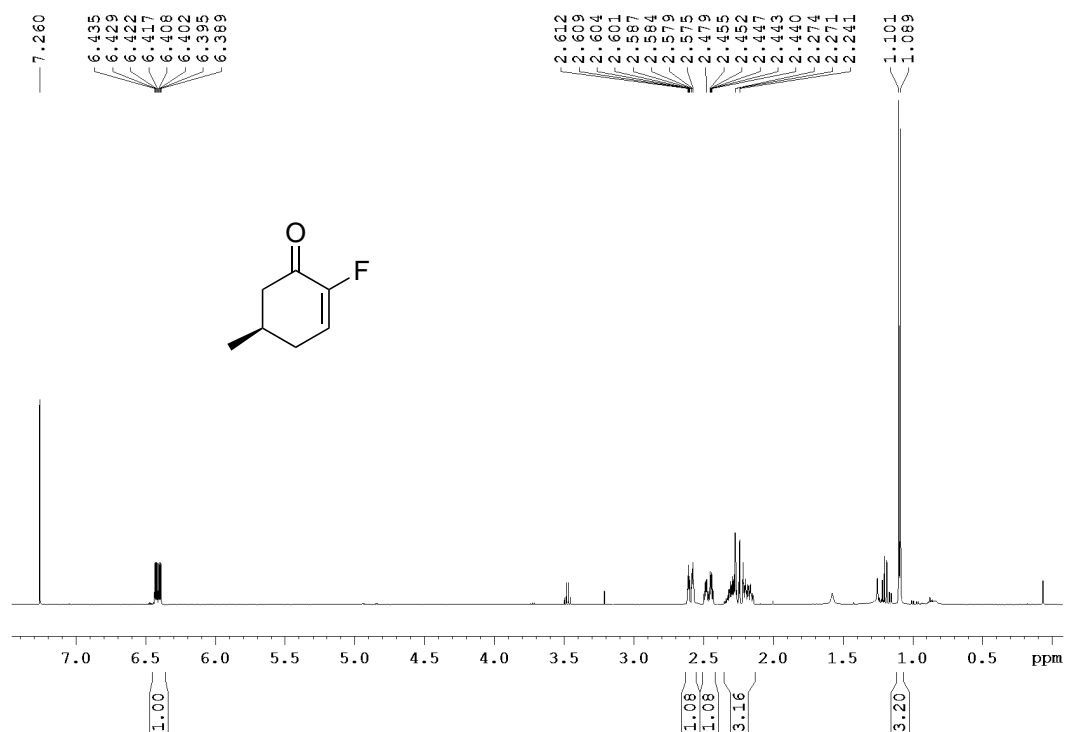


Abbildung 6.0.4: ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), Verbindung 98.

6 Spektrenanhang

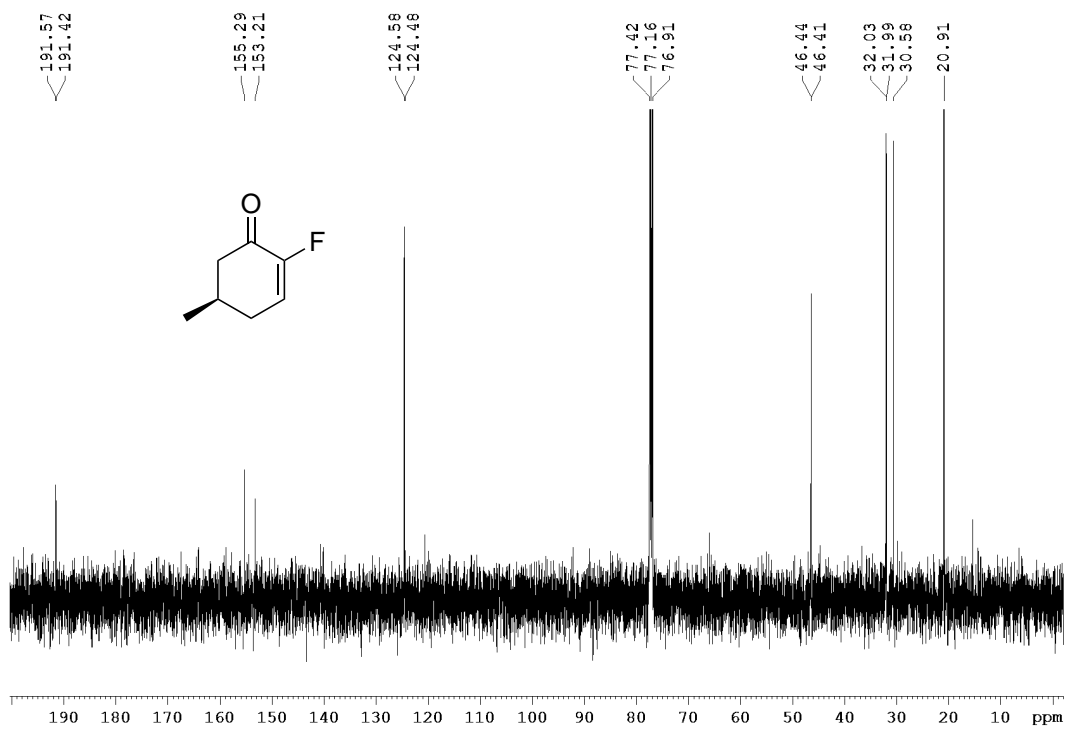


Abbildung 6.0.5: ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), Verbindung 98.

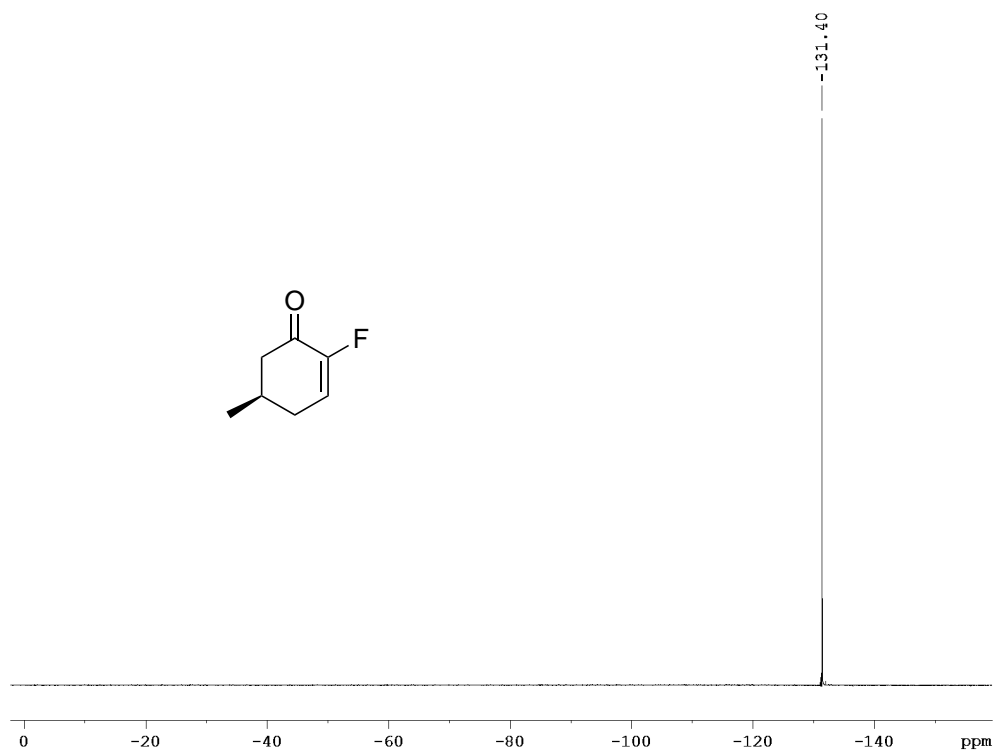


Abbildung 6.0.6: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 98.

6 Spektrenanhang

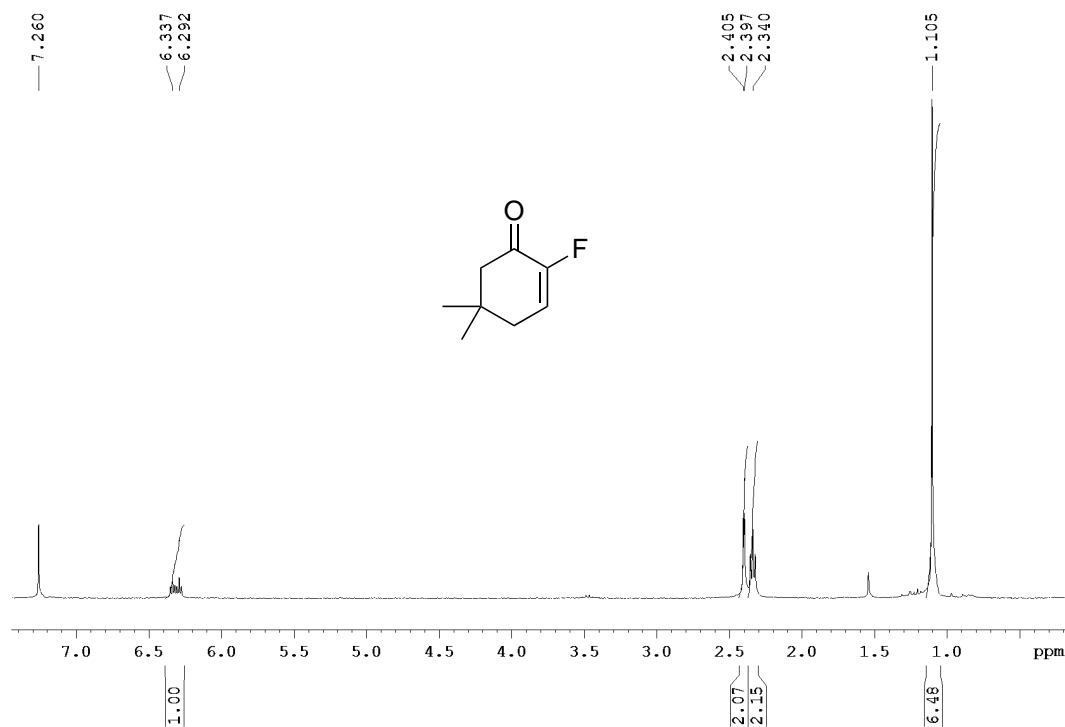


Abbildung 6.0.7: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung **95**.

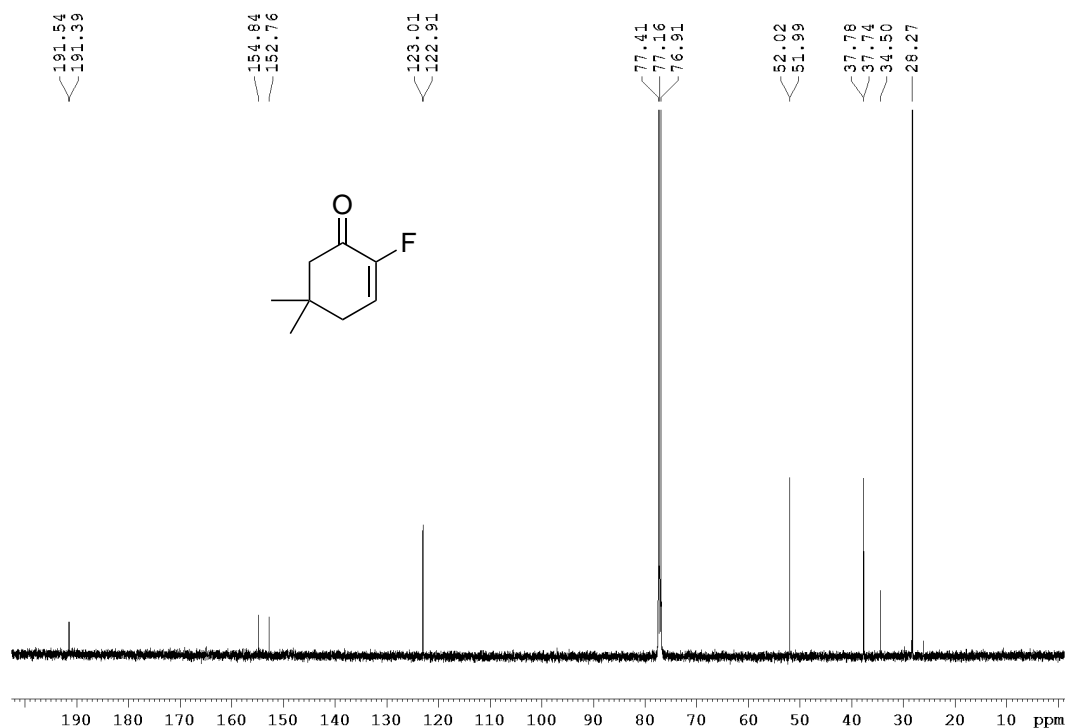


Abbildung 6.0.8: ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung **95**.

6 Spektrenanhang

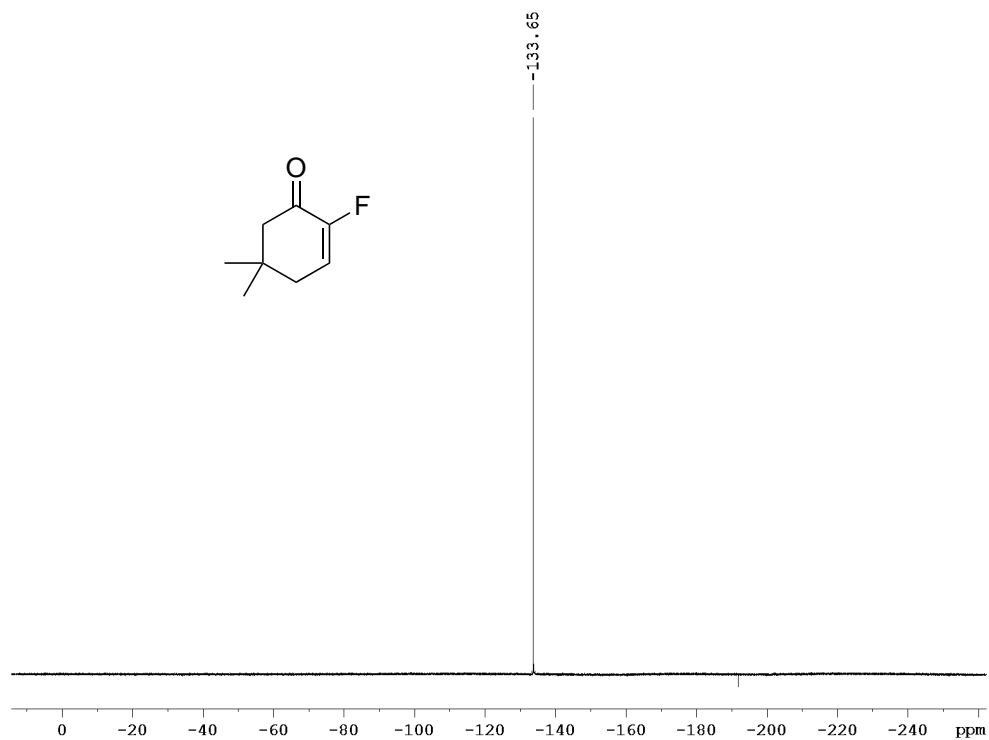


Abbildung 6.0.9: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 95.

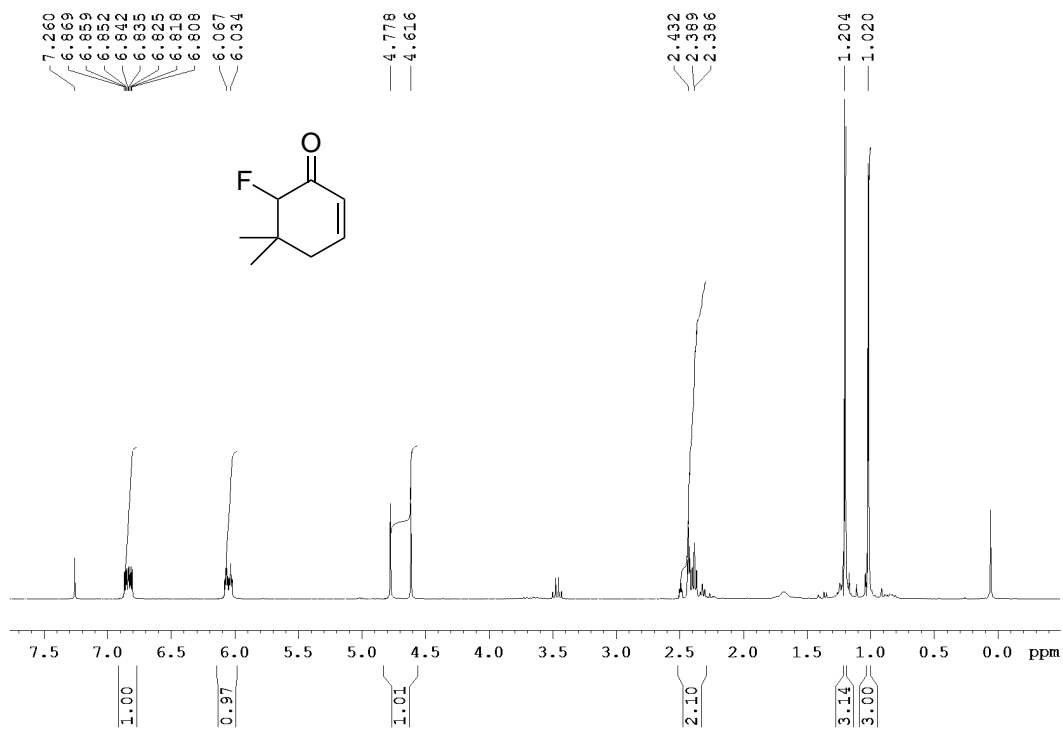


Abbildung 6.0.10: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), Verbindung 96.

6 Spektrenanhang

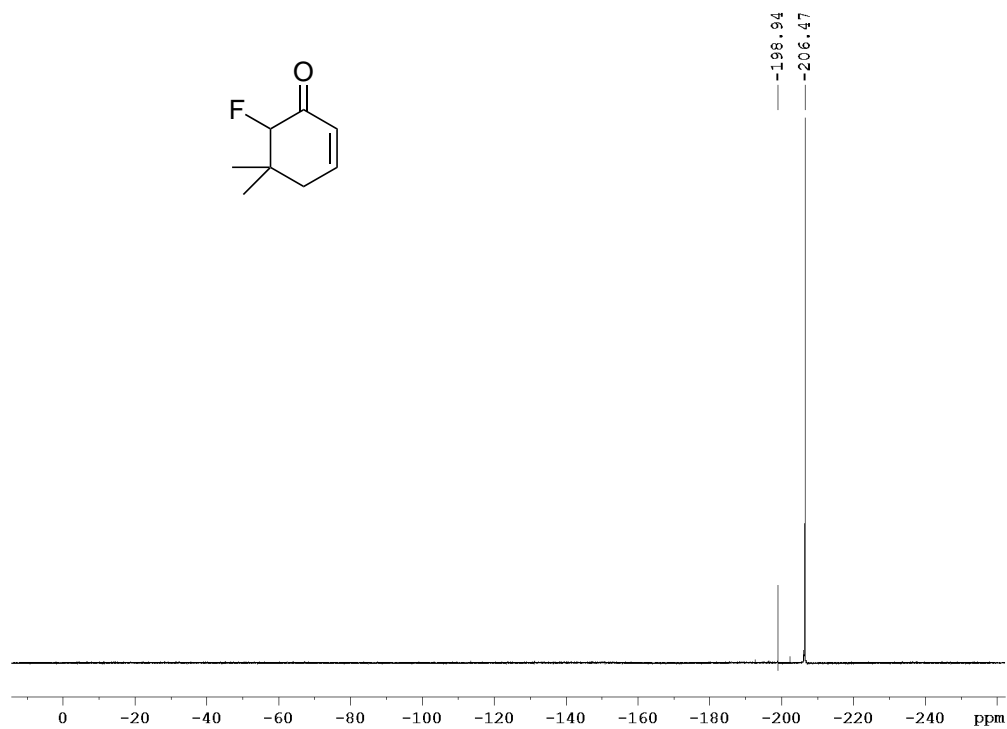


Abbildung 6.0.11: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung **96**.

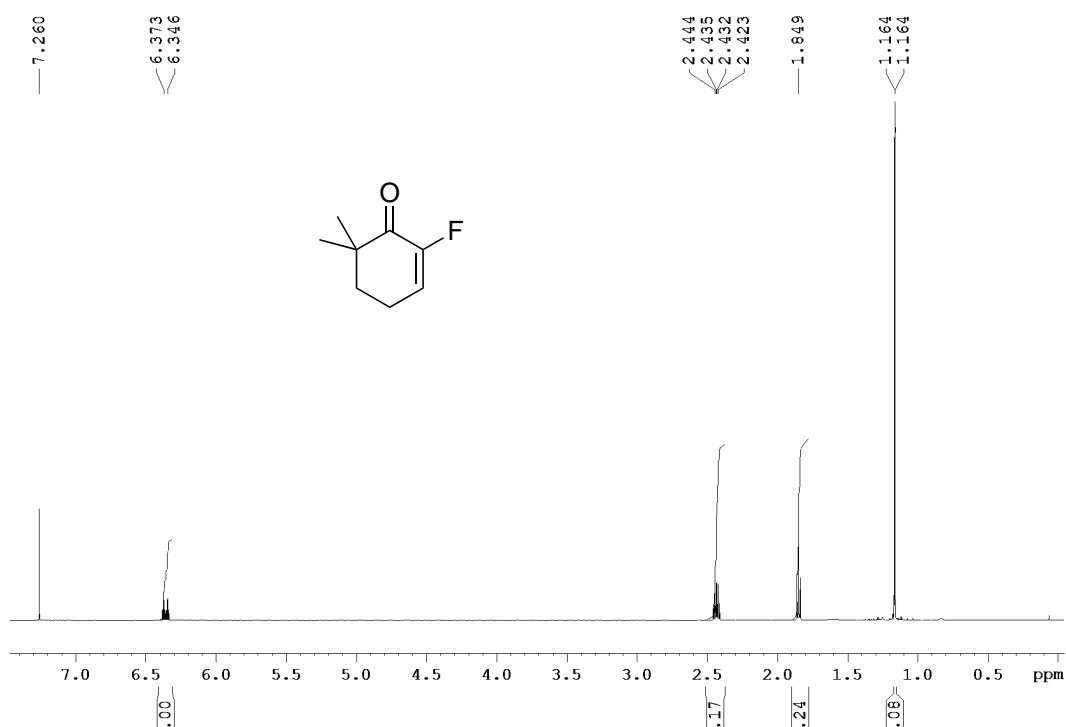


Abbildung 6.0.12: ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), Verbindung **99**.

6 Spektrenanhang

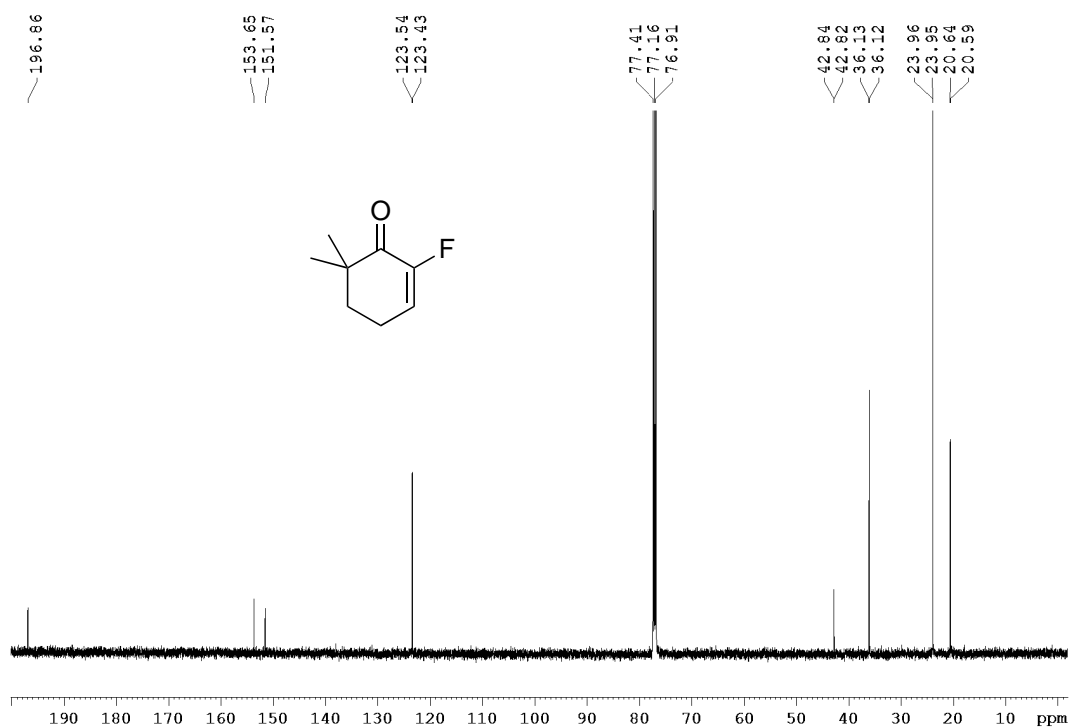


Abbildung 6.0.13: ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 99.

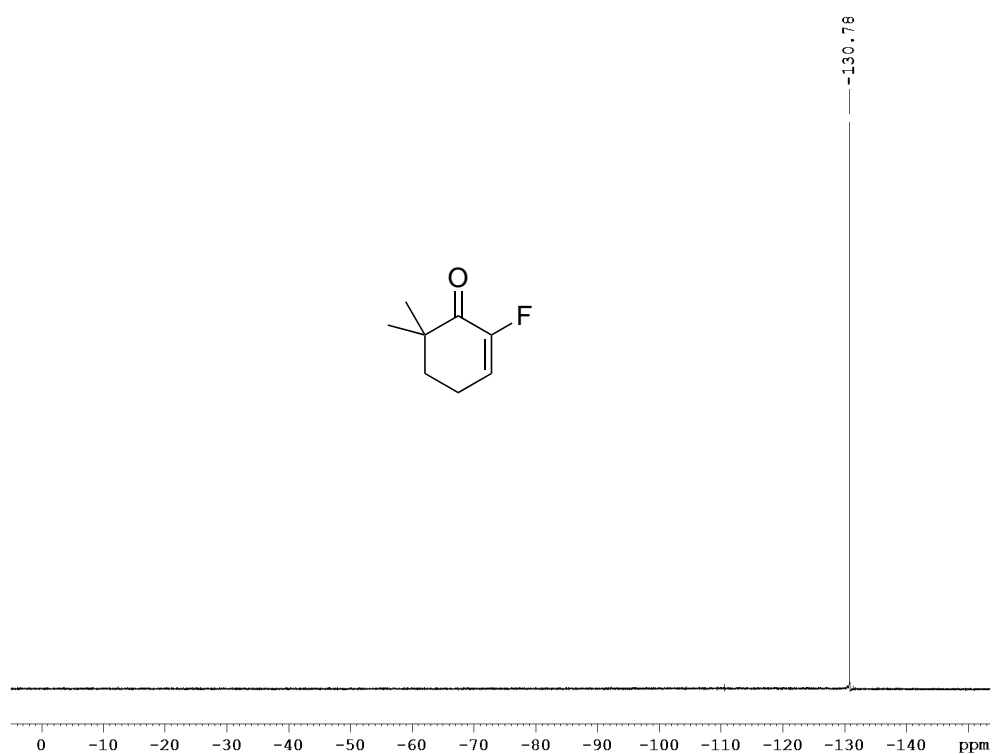


Abbildung 6.0.14: ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃), Verbindung 99.

6 Spektrenanhang

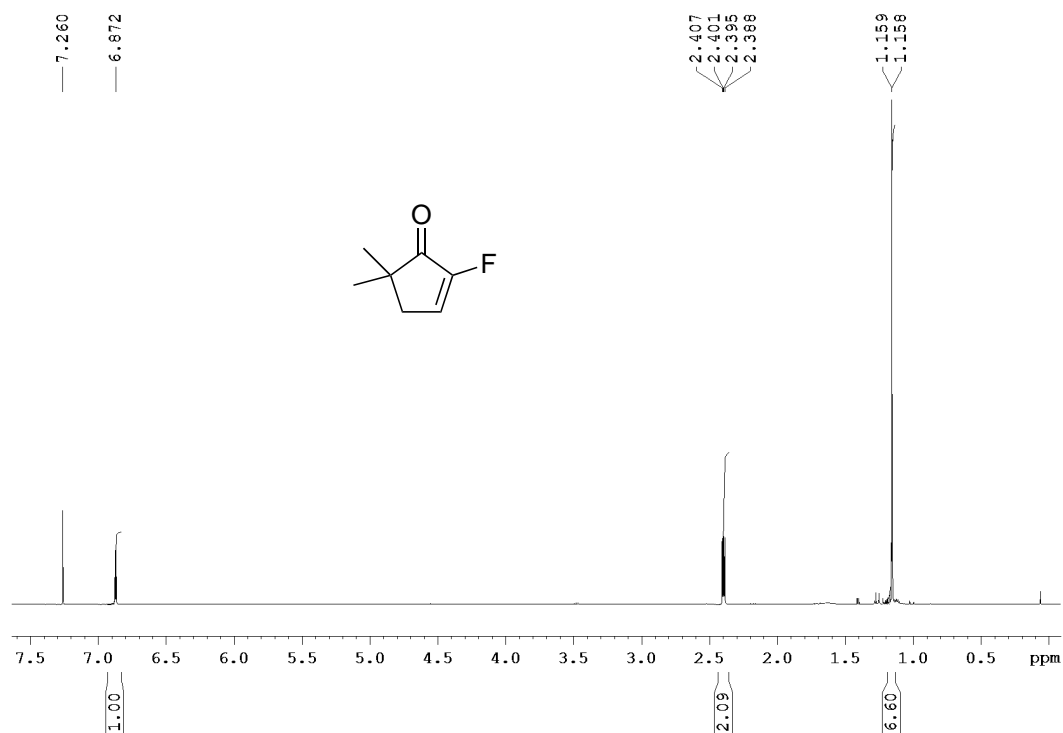


Abbildung 6.0.15: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung **101**.

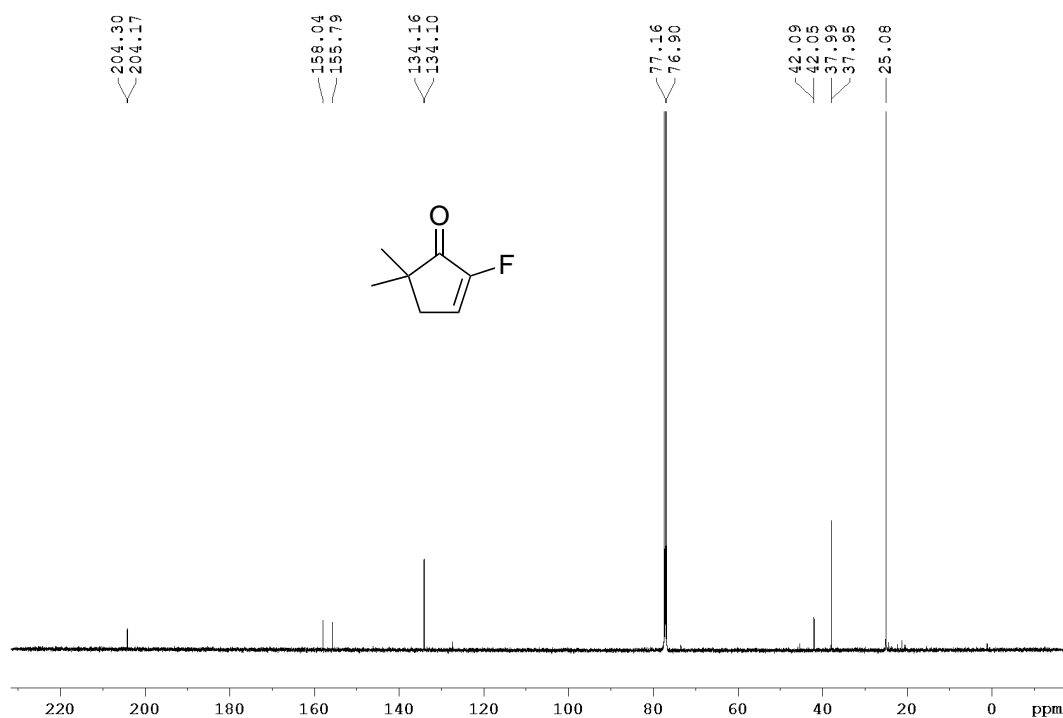


Abbildung 6.0.16: ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung **101**.

6 Spektrenanhang

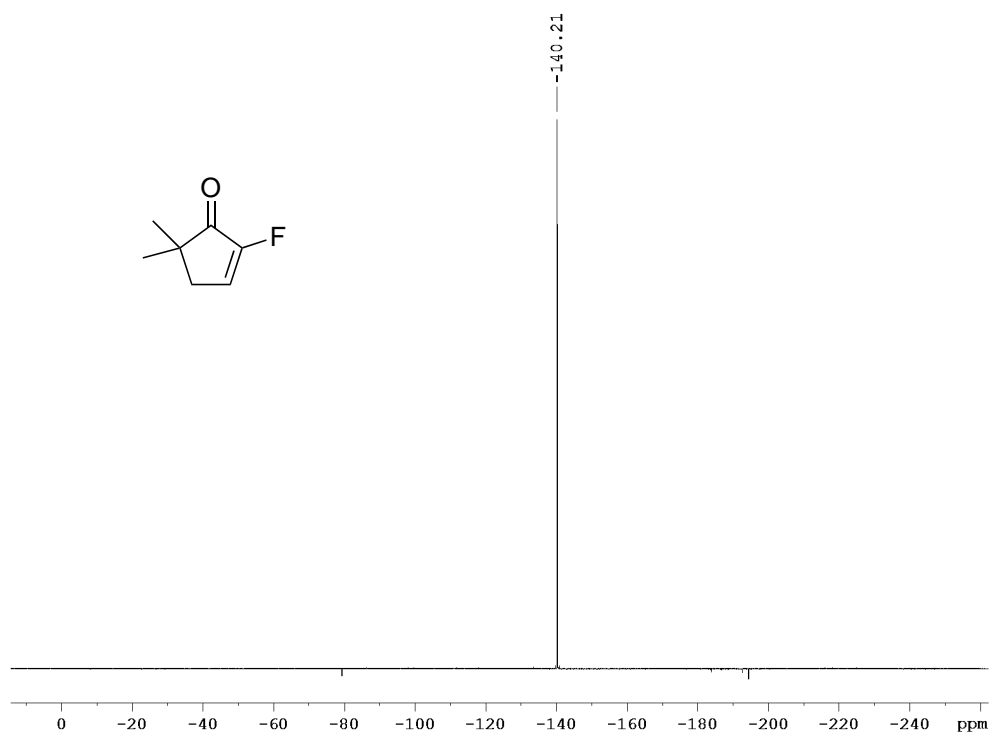


Abbildung 6.0.17: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung **101**.

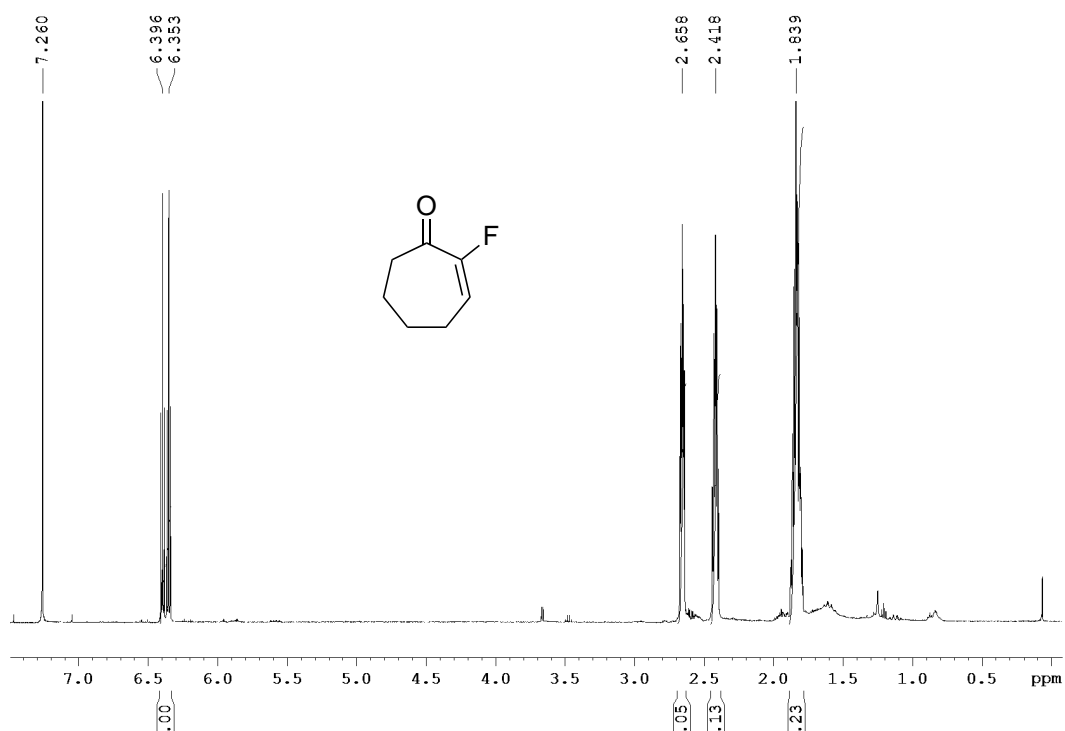


Abbildung 6.0.18: ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), Verbindung **102**.

6 Spektrenanhang

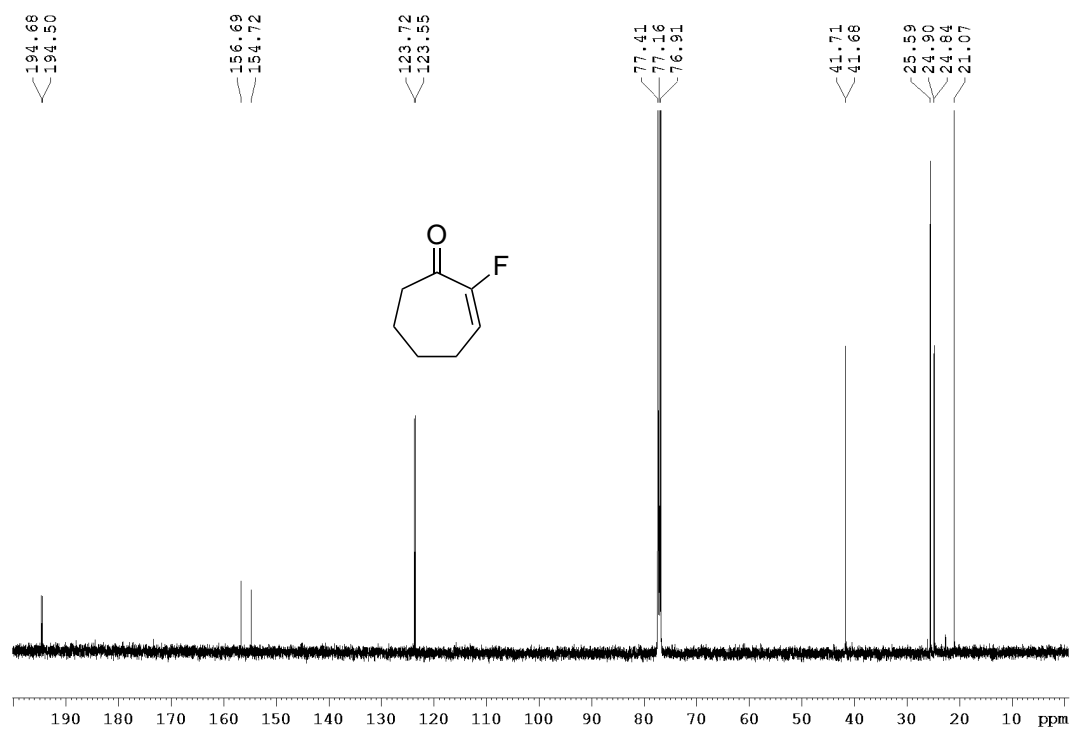


Abbildung 6.0.19: ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), Verbindung **102**.

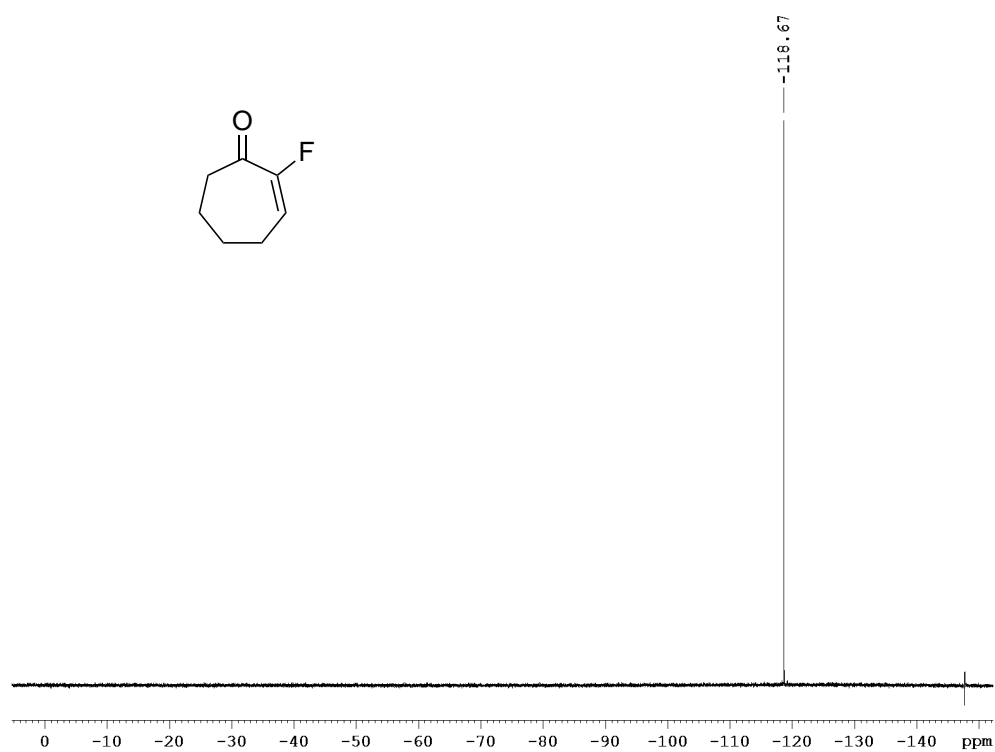


Abbildung 6.0.20: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung **102**.

6 Spektrenanhang

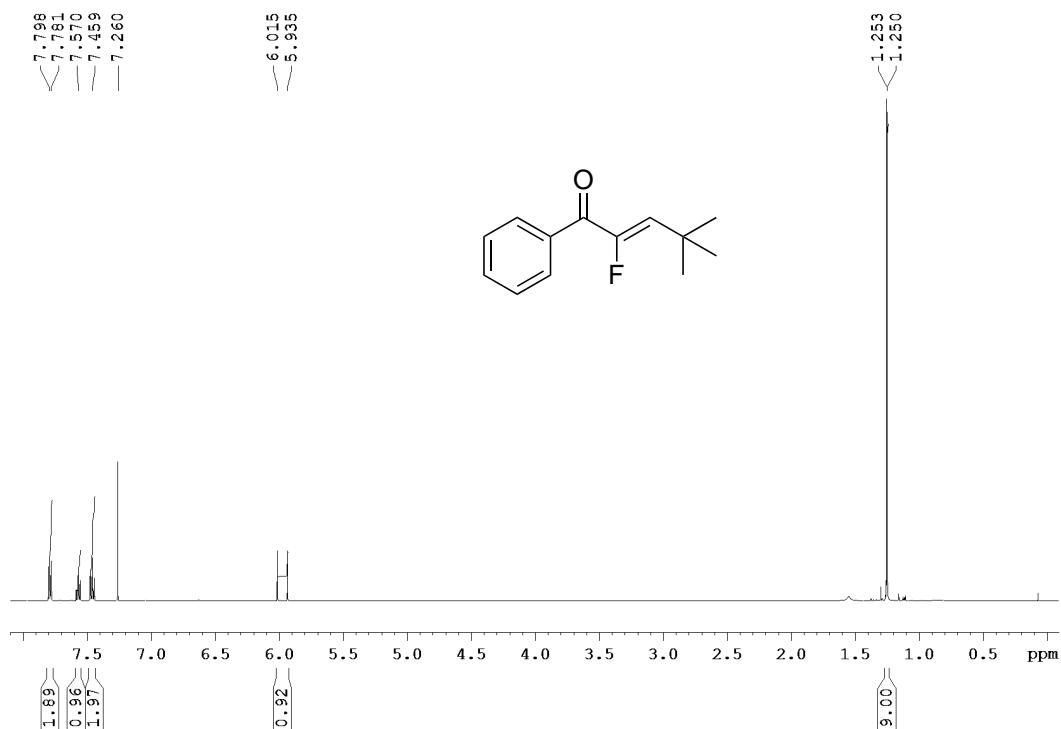


Abbildung 6.0.21: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), Verbindung **104**.

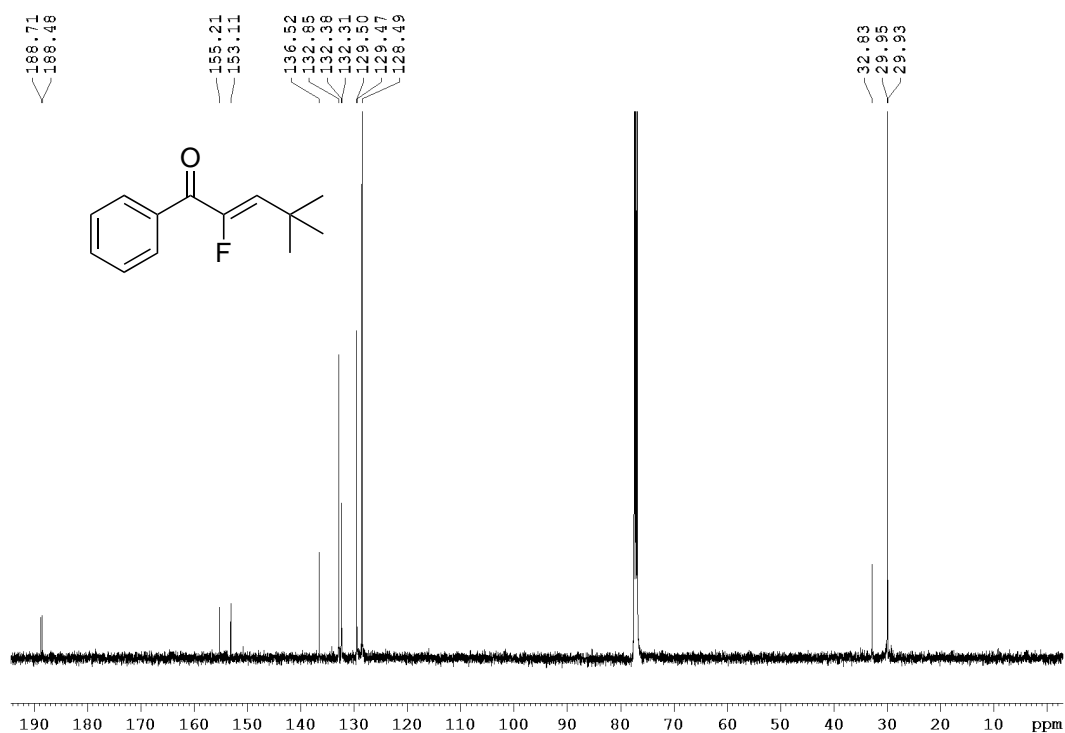


Abbildung 6.0.22: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), Verbindung **104**.

6 Spektrenanhang

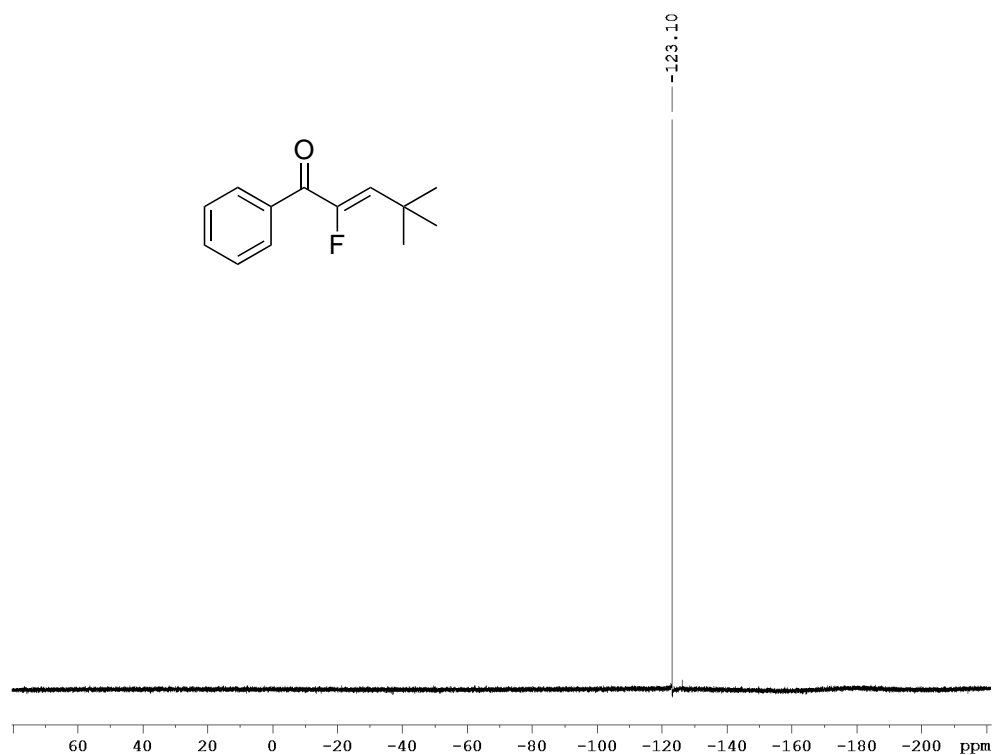


Abbildung 6.0.23: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 104.

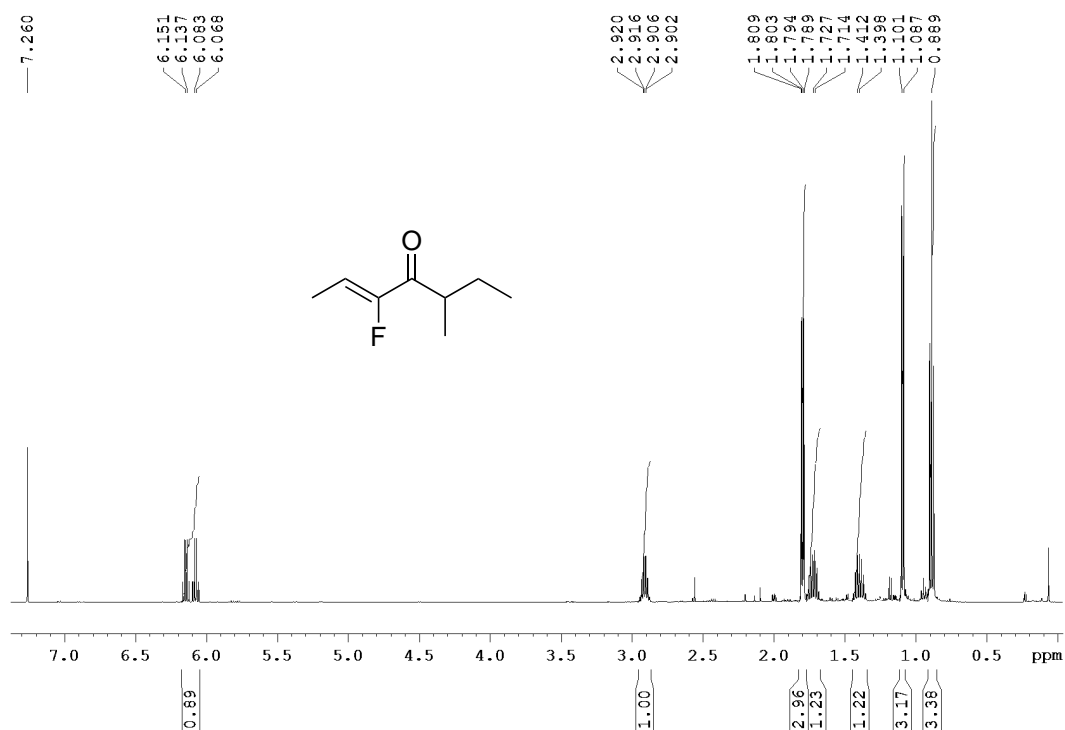


Abbildung 6.0.24: ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), Verbindung 106.

6 Spektrenanhang

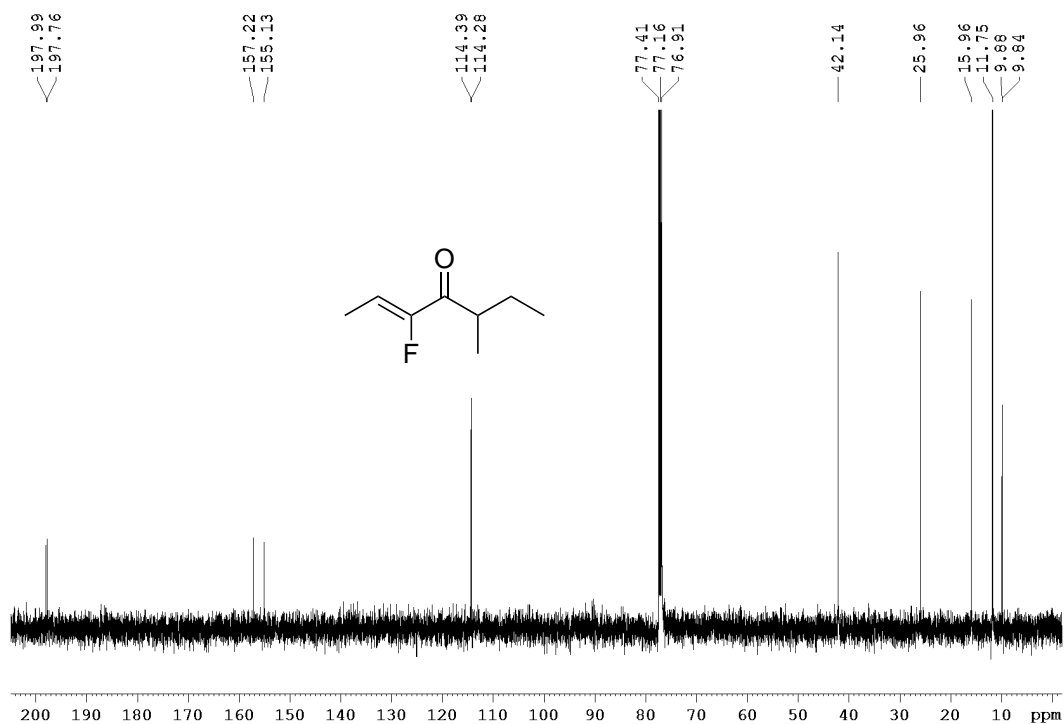


Abbildung 6.0.25: ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung **106**.

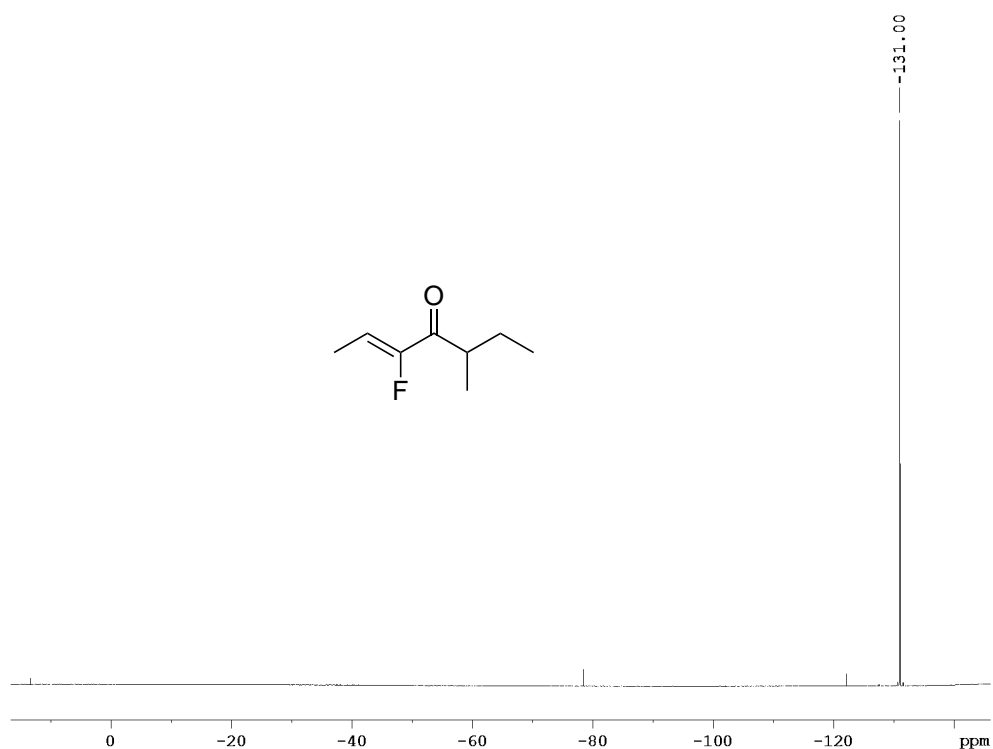


Abbildung 6.0.26: ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃), Verbindung **106**.

6 Spektrenanhang

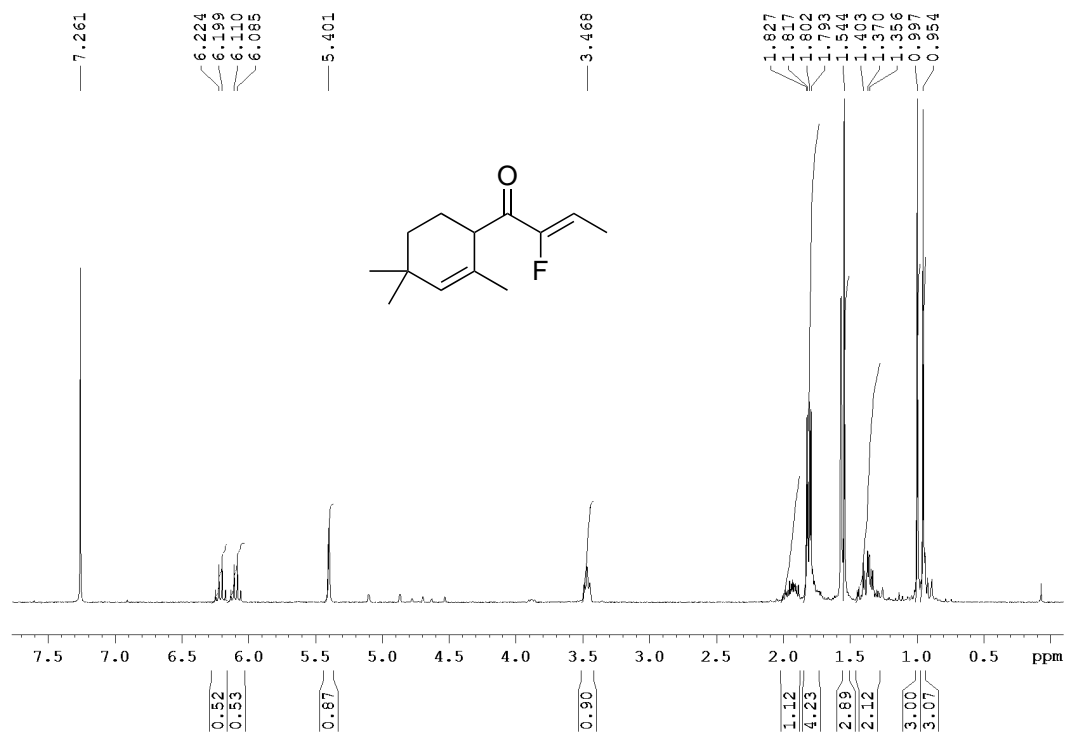


Abbildung 6.0.27: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 107.

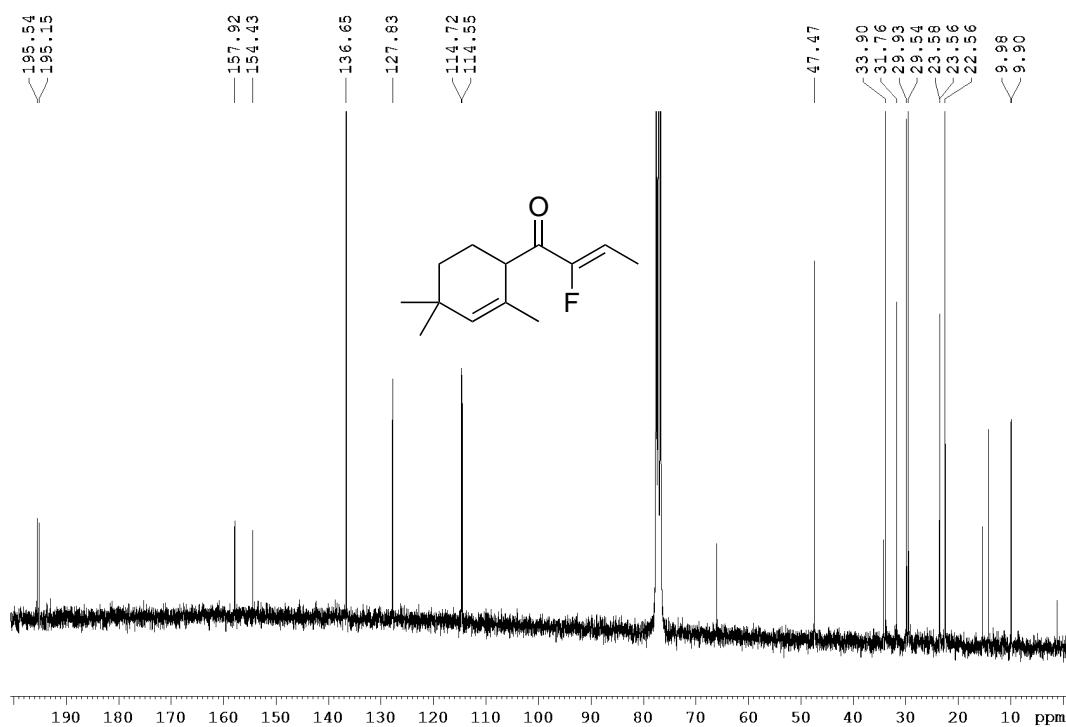


Abbildung 6.0.28: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), Verbindung 107.

6 Spektrenanhang

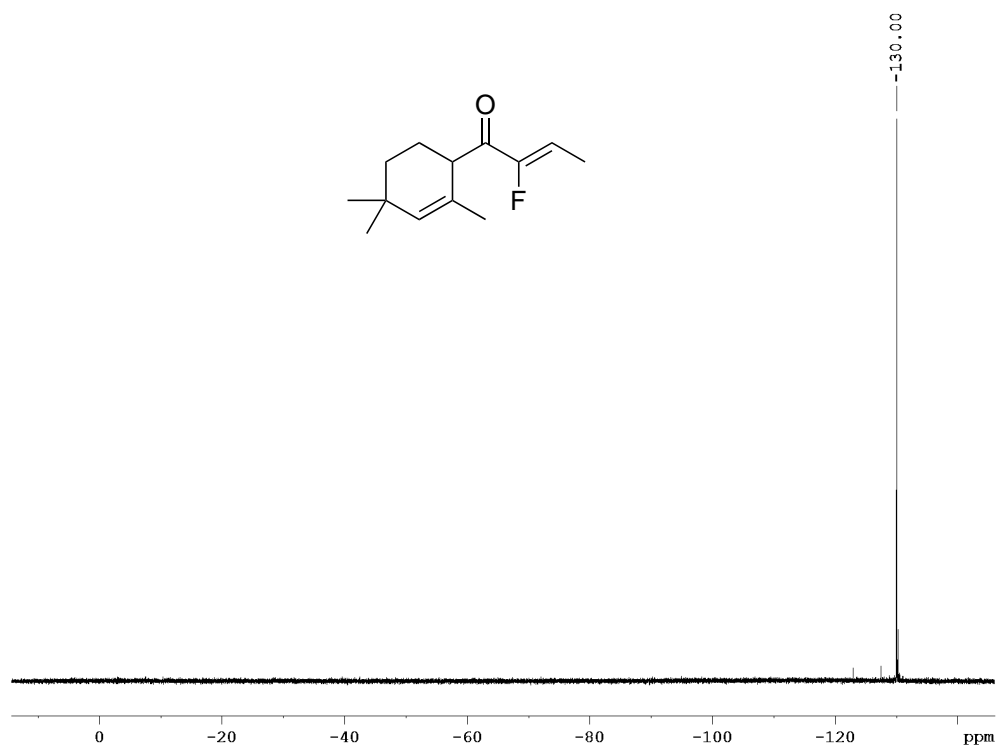


Abbildung 6.0.29: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung **107**.

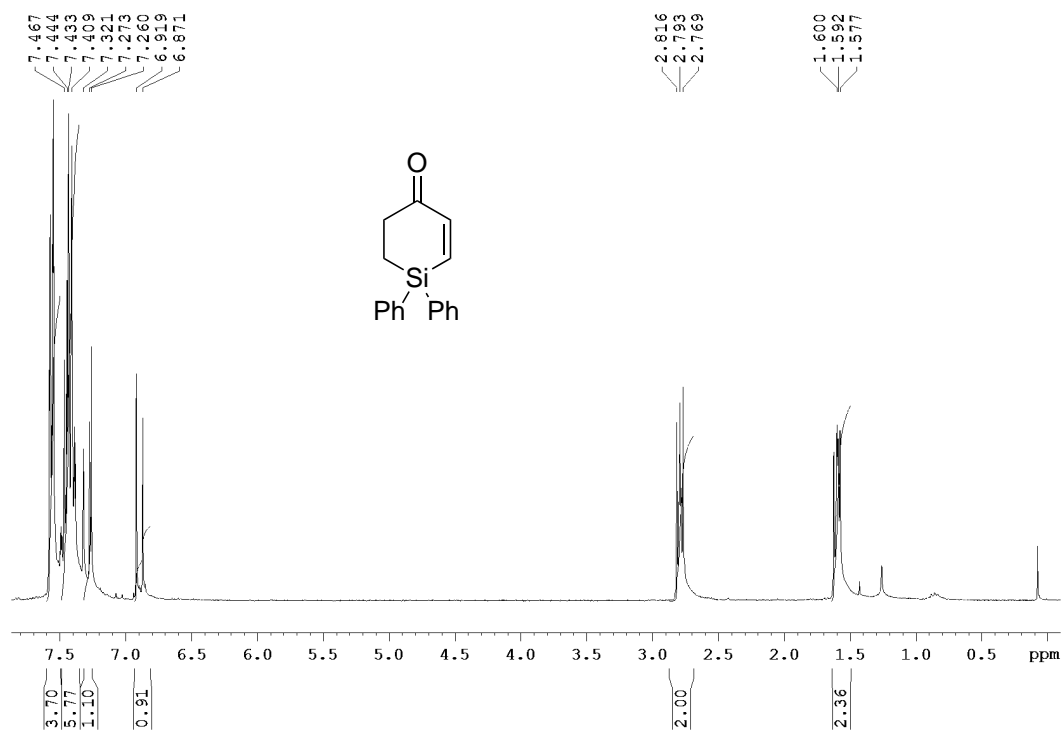


Abbildung 6.0.30: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), Verbindung **175**.

6 Spektrenanhang

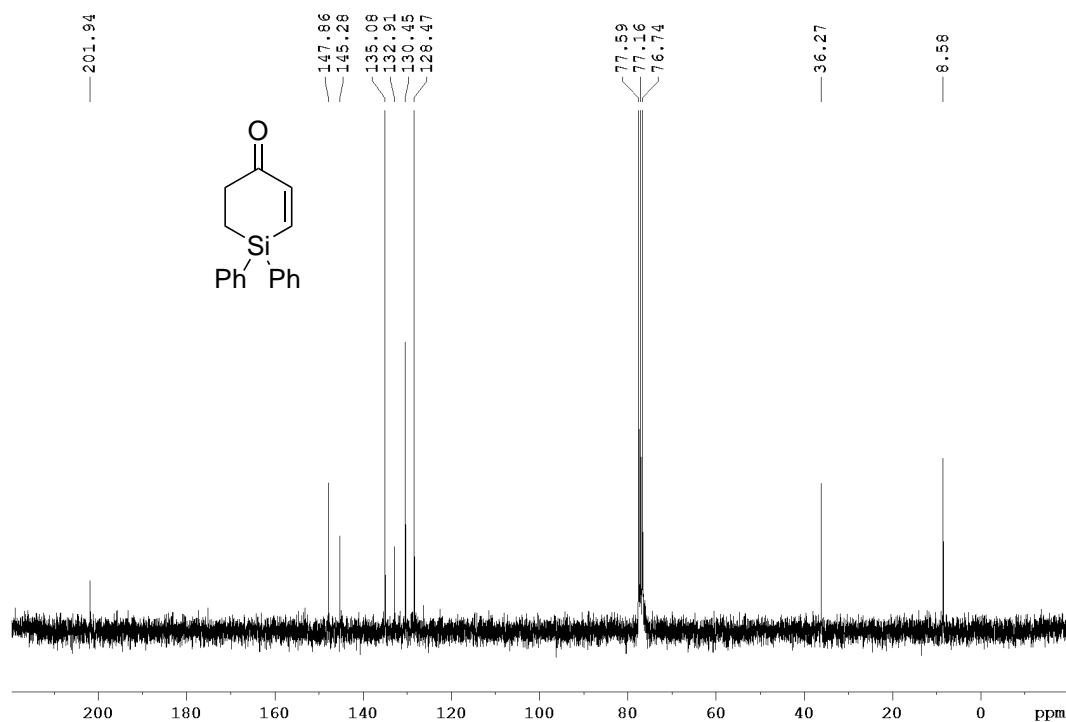


Abbildung 6.0.31: ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3), Verbindung 175.

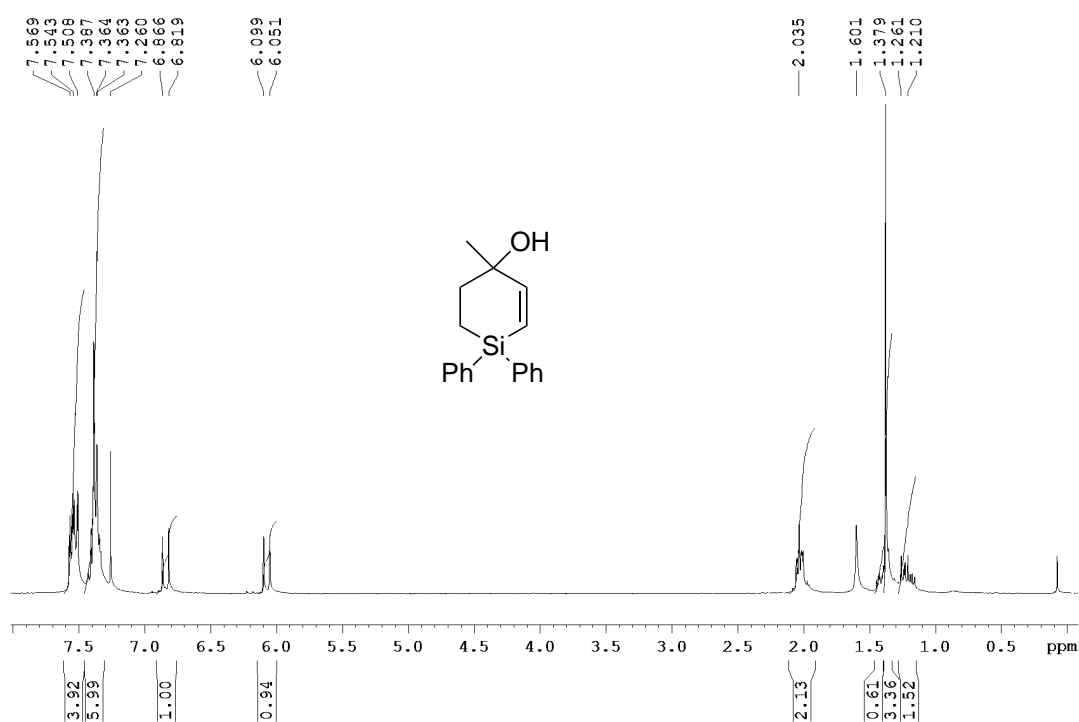


Abbildung 6.0.32: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), Verbindung 174.

6 Spektrenanhang

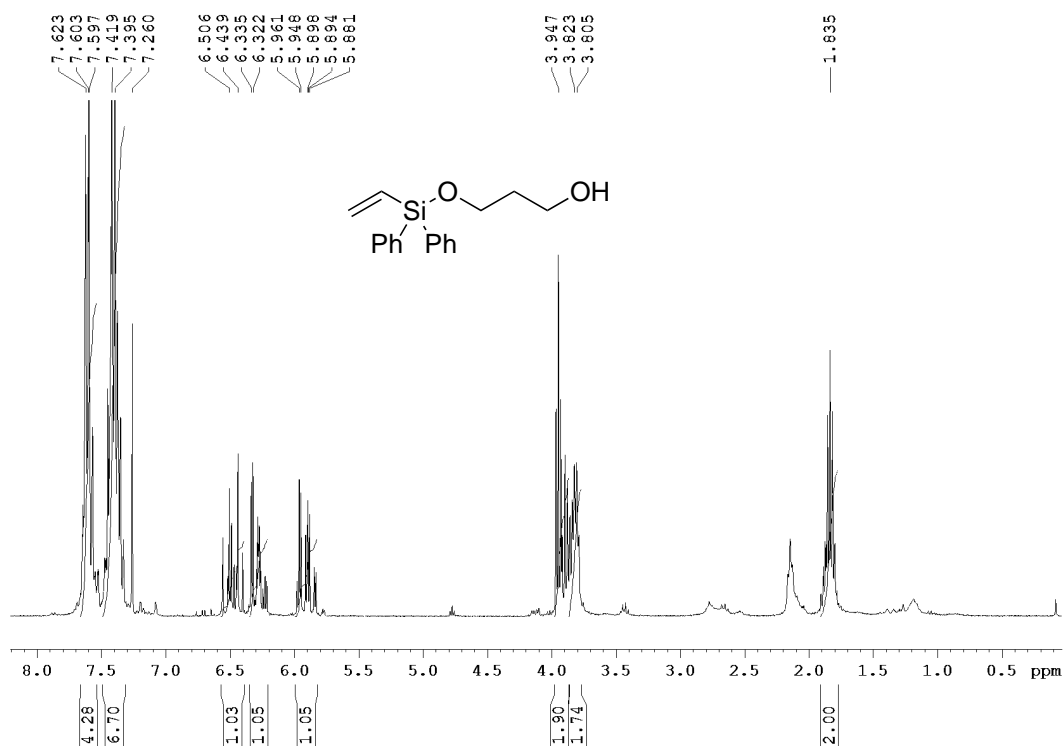


Abbildung 6.0.33: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 219.

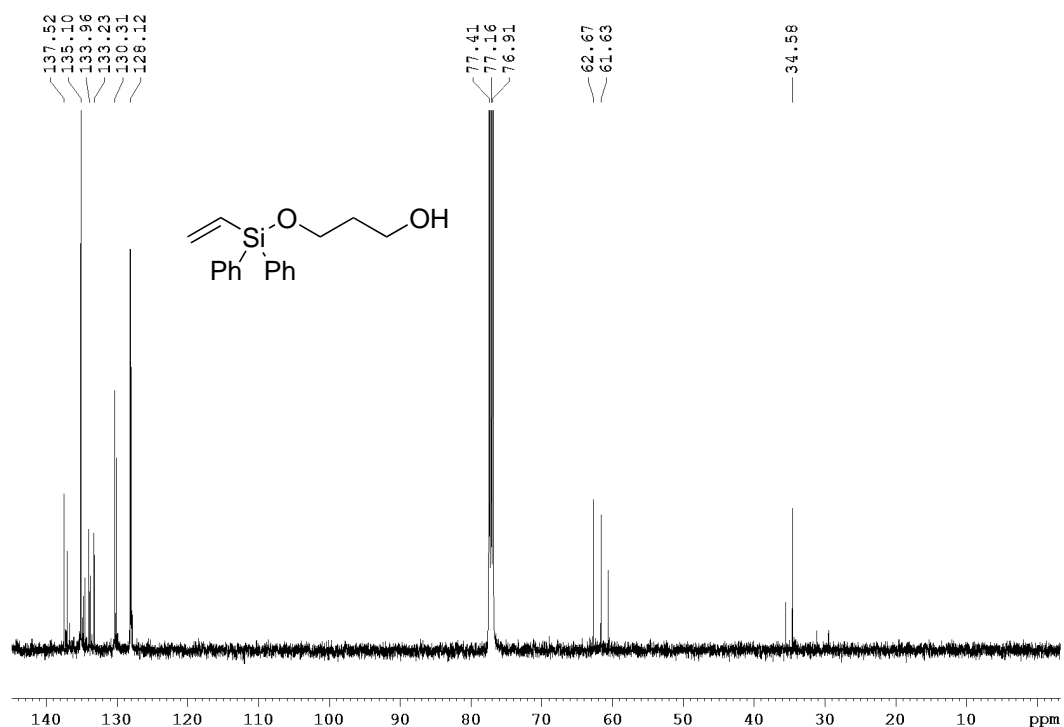


Abbildung 6.0.34: ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), Verbindung 219.

6 Spektrenanhang

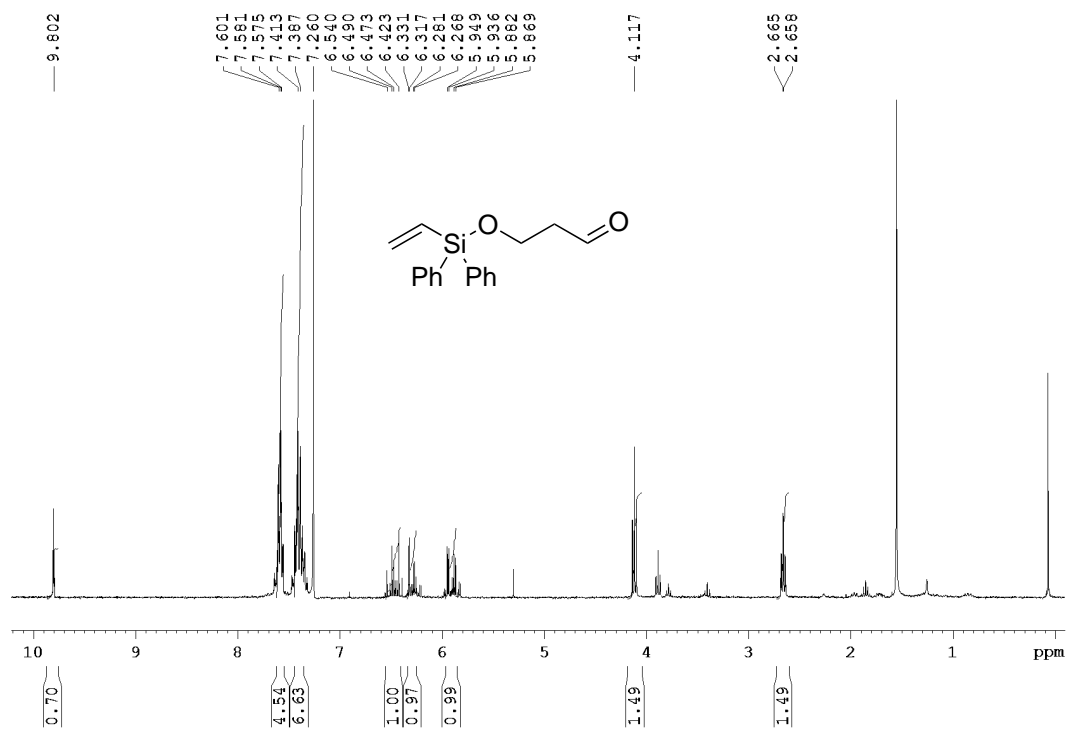


Abbildung 6.0.35: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 218.

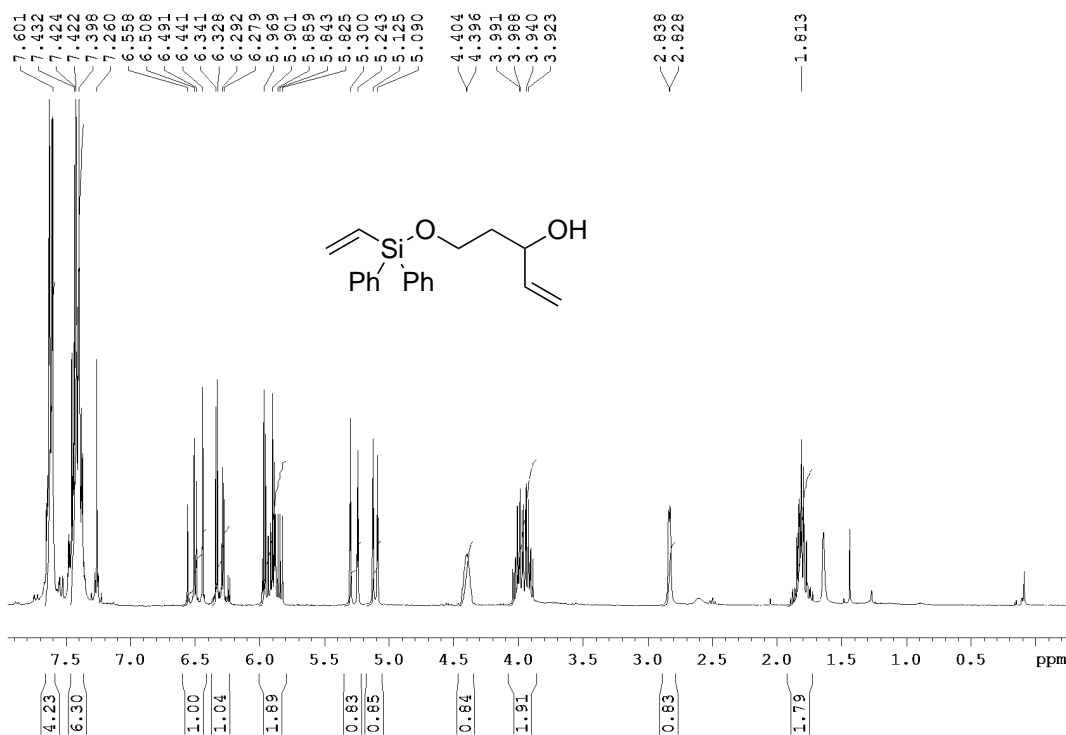


Abbildung 6.0.36: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 217.

6 Spektrenanhang

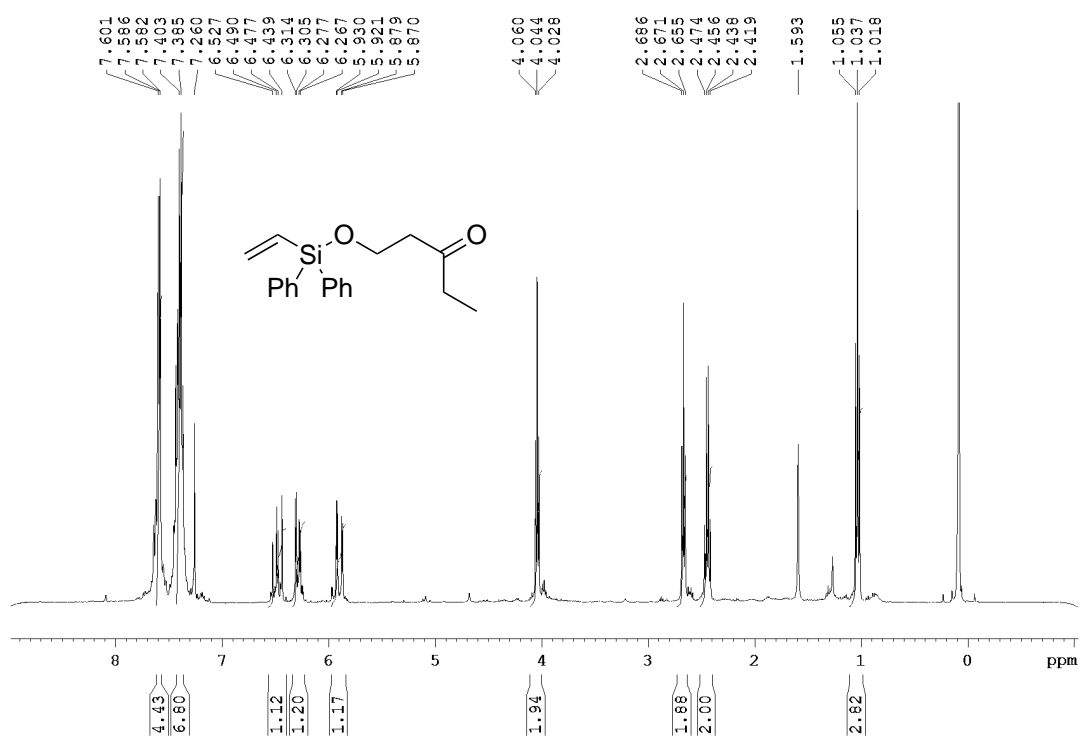


Abbildung 6.0.37: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), Verbindung **241**.

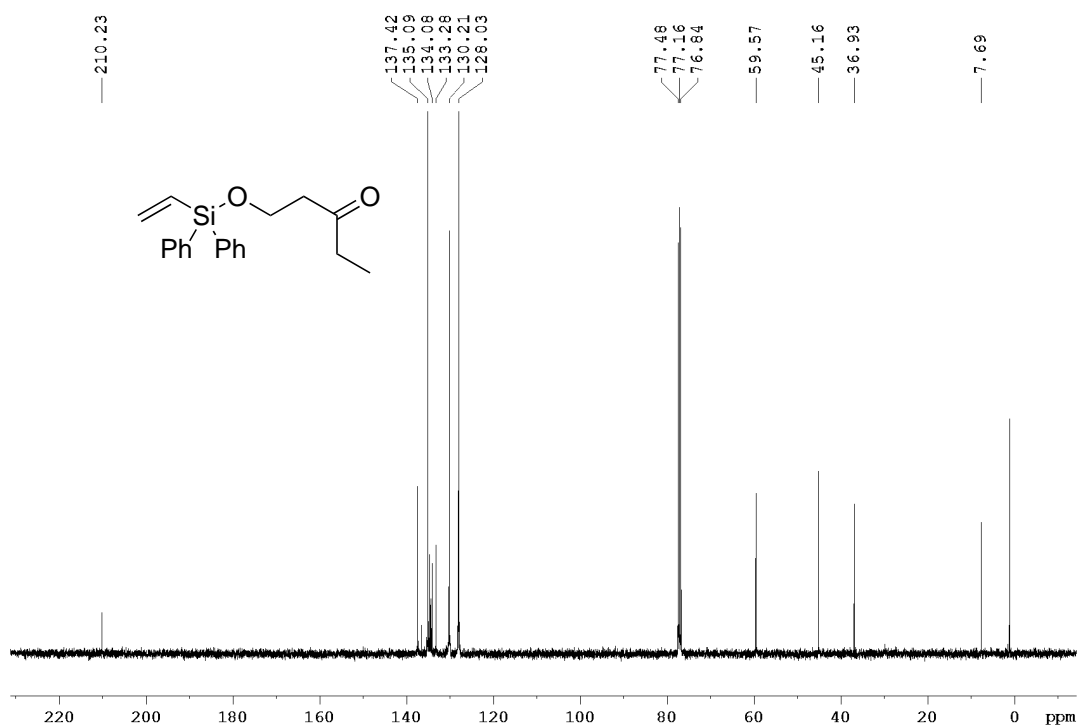


Abbildung 6.0.38: ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), Verbindung **241**.

6 Spektrenanhang

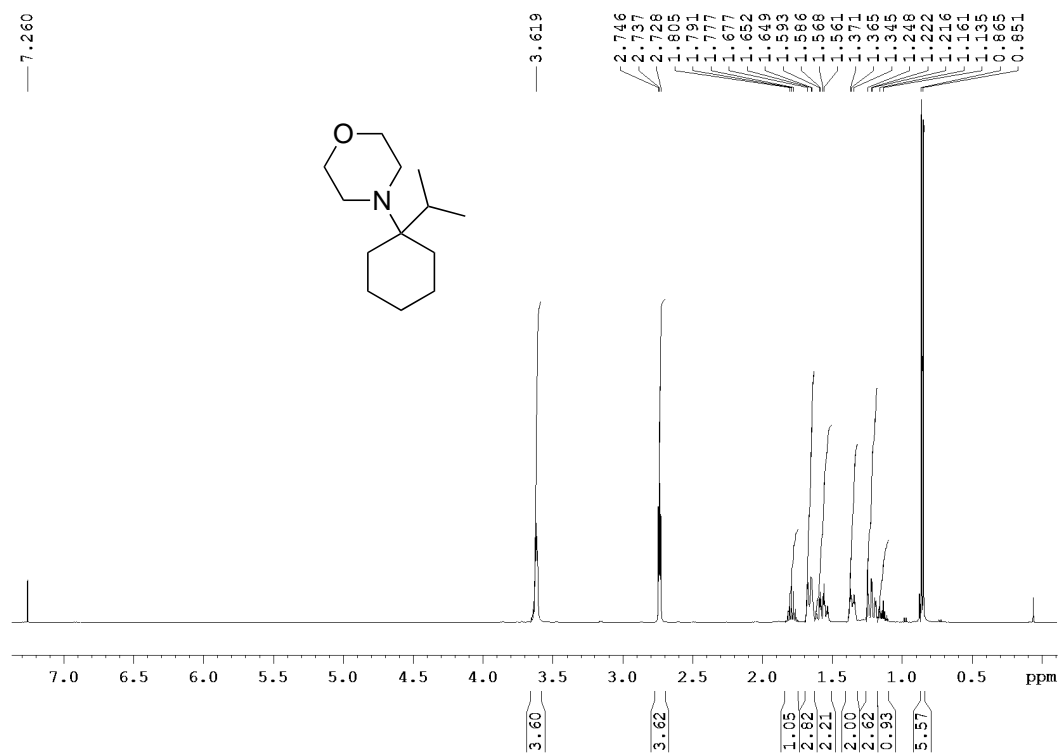


Abbildung 6.0.39: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), Verbindung **281**.

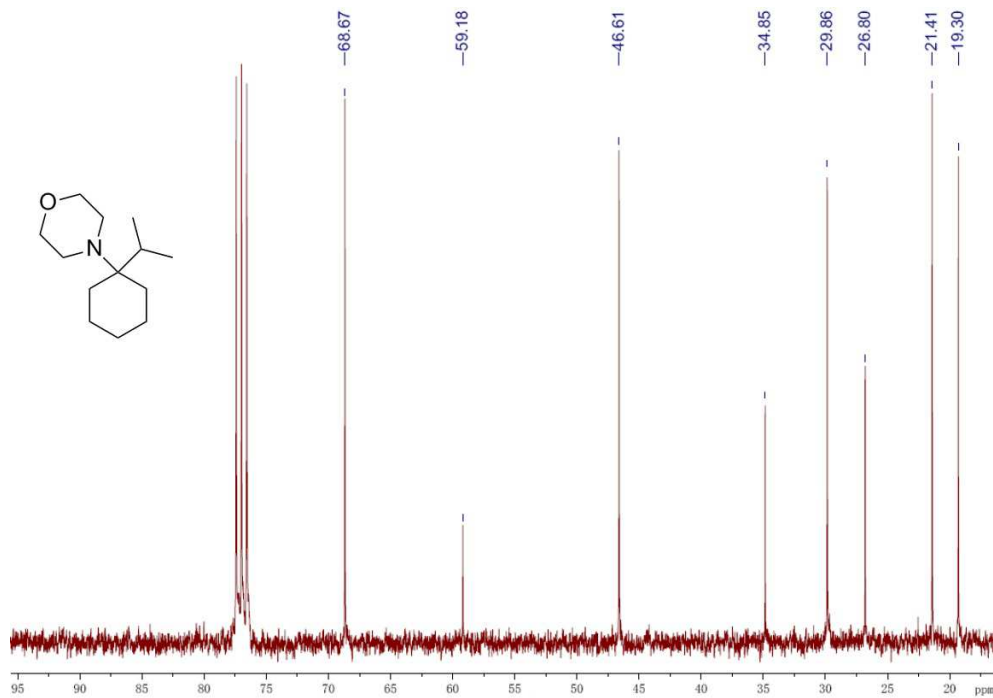
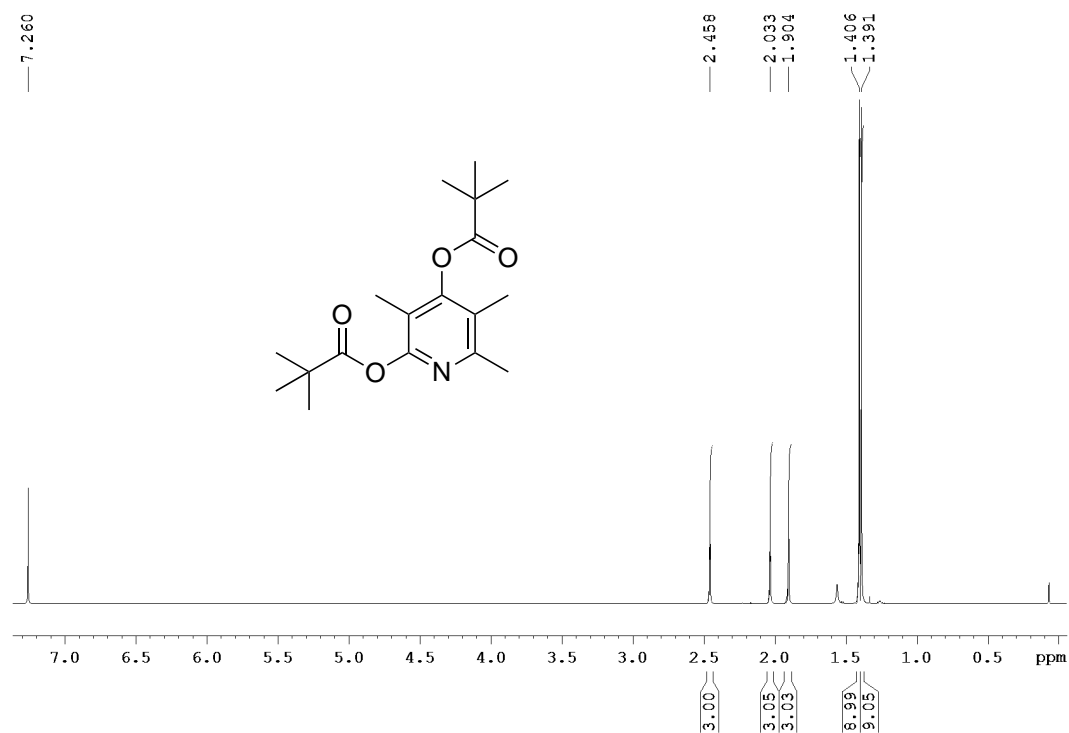
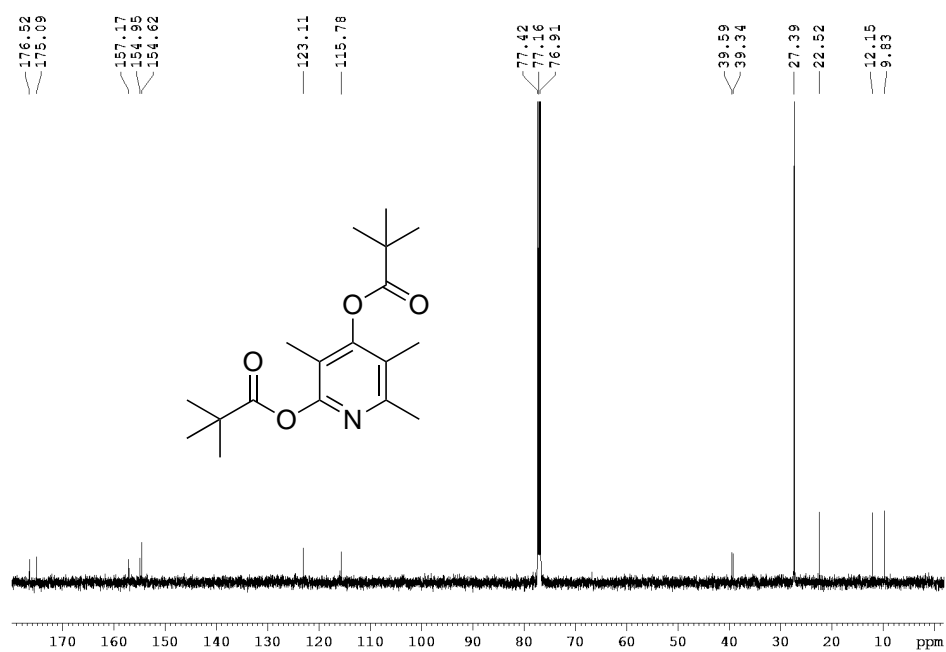


Abbildung 6.0.40: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), Verbindung **281**.

Abbildung 6.0.41: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung **327a**.Abbildung 6.0.42: ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung **327a**.

6 Spektrenanhang

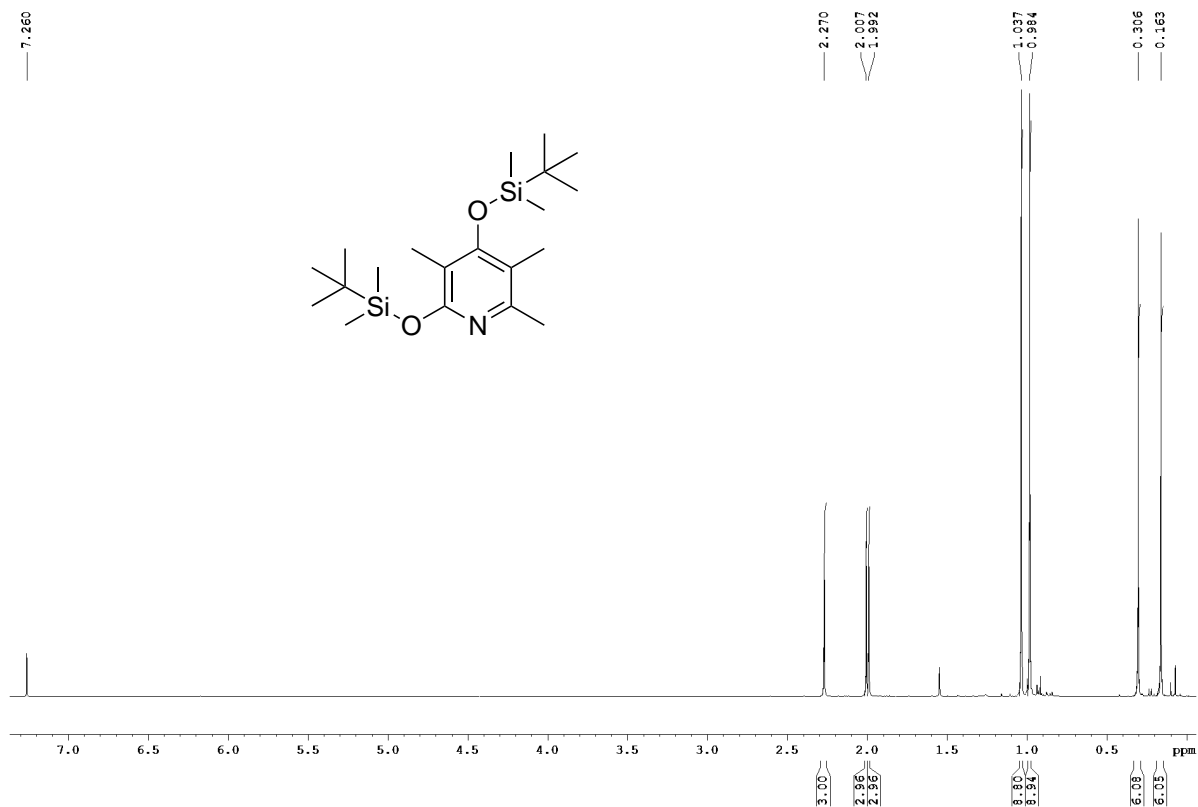


Abbildung 6.0.43: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung 328a.

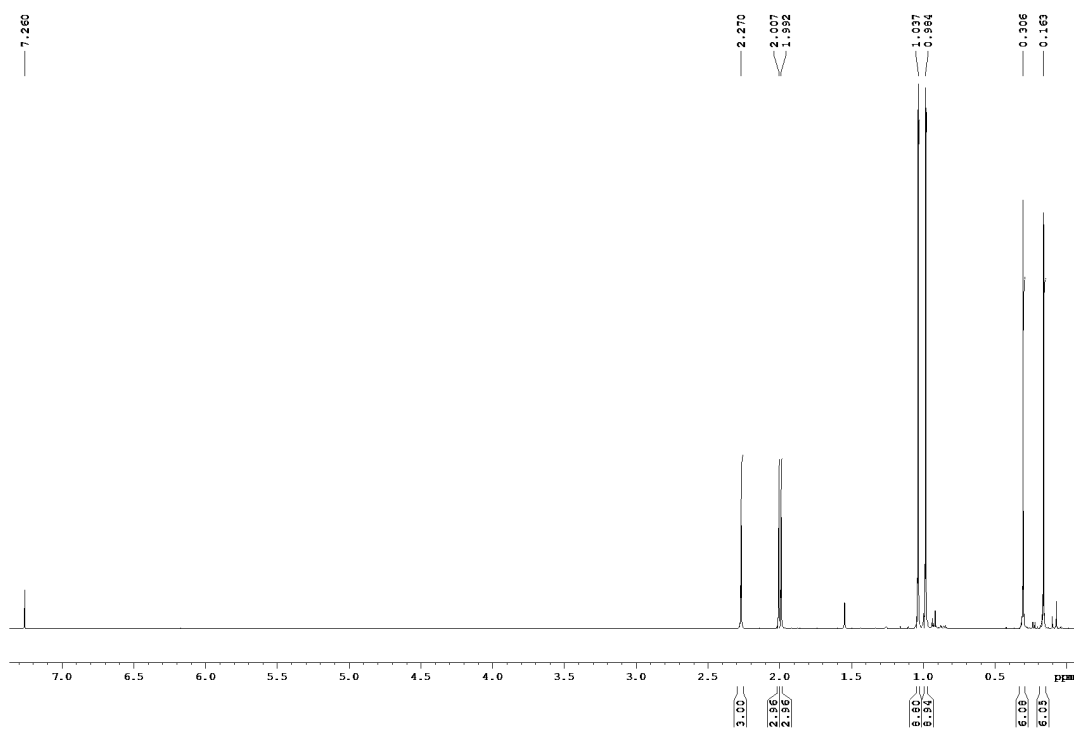


Abbildung 6.0.44: ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 328a.

6 Spektrenanhang

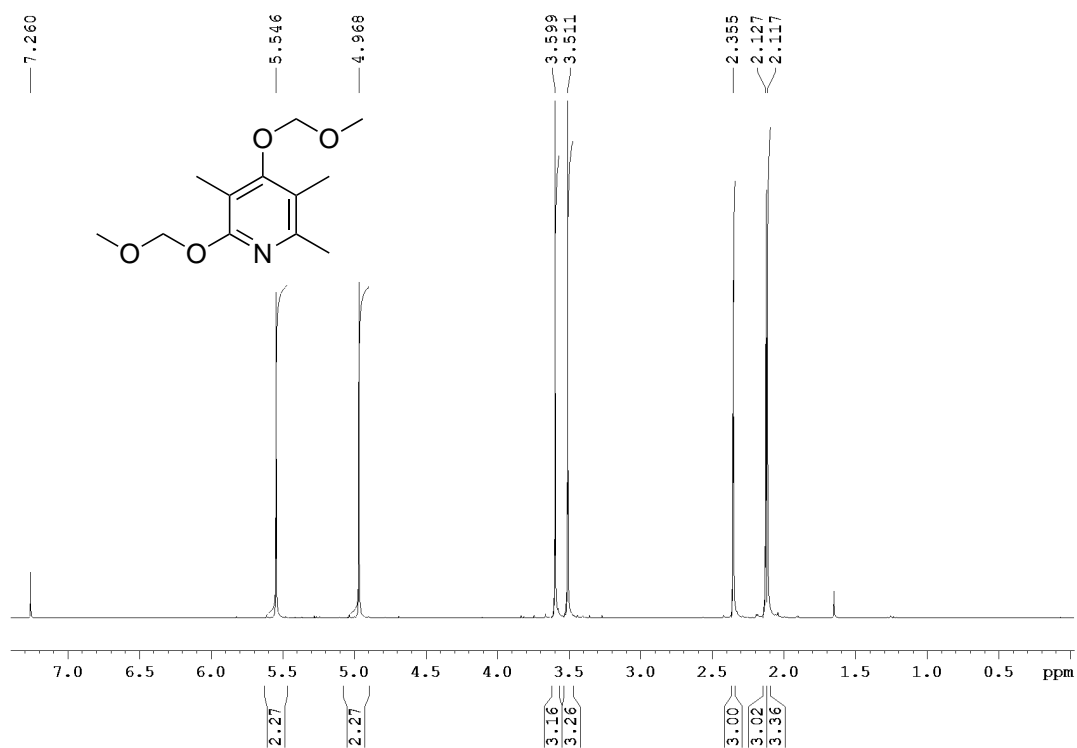


Abbildung 6.0.45: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 330a.

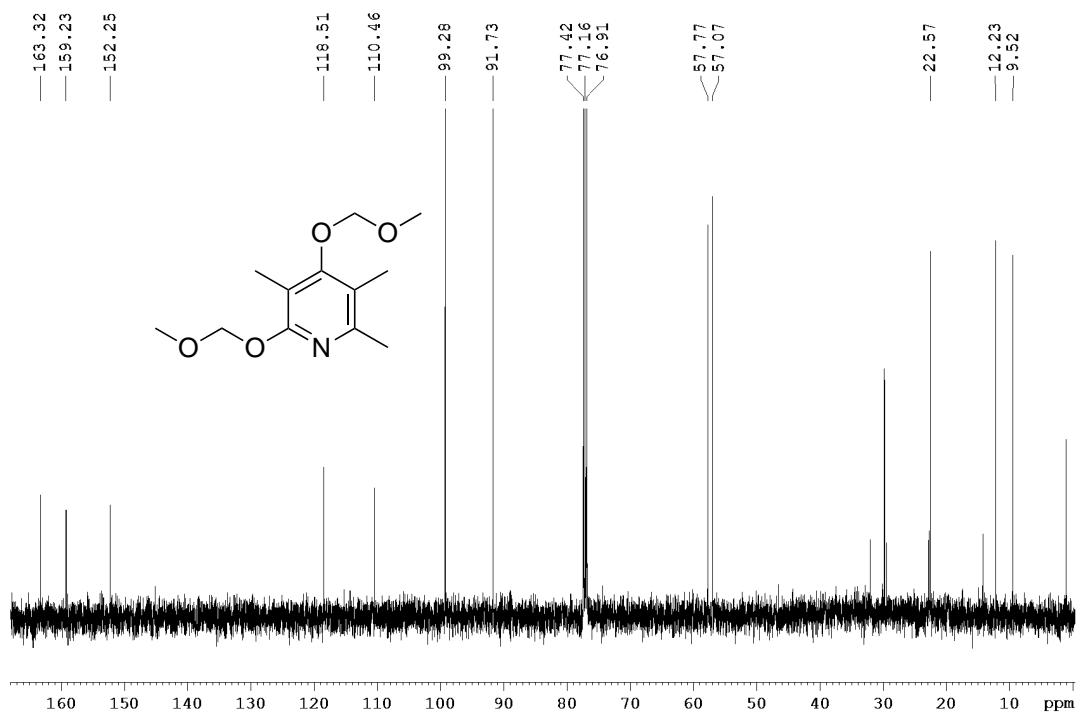


Abbildung 6.0.46: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), Verbindung 330a.

6 Spektrenanhang

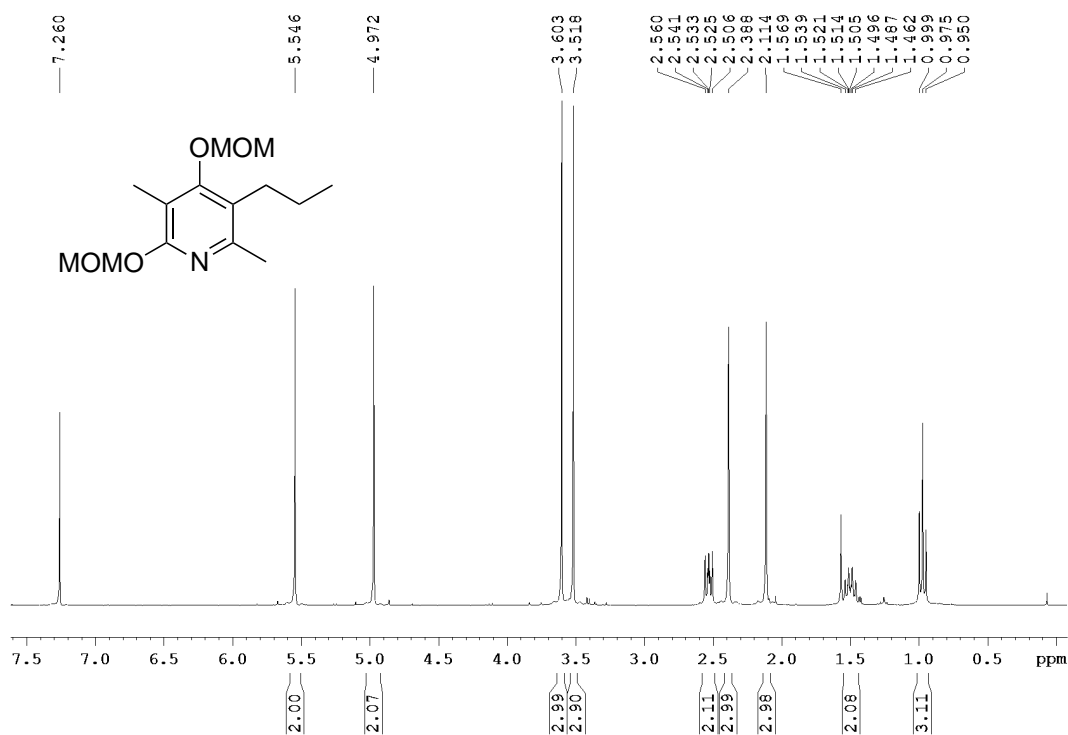


Abbildung 6.0.47: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 331a.

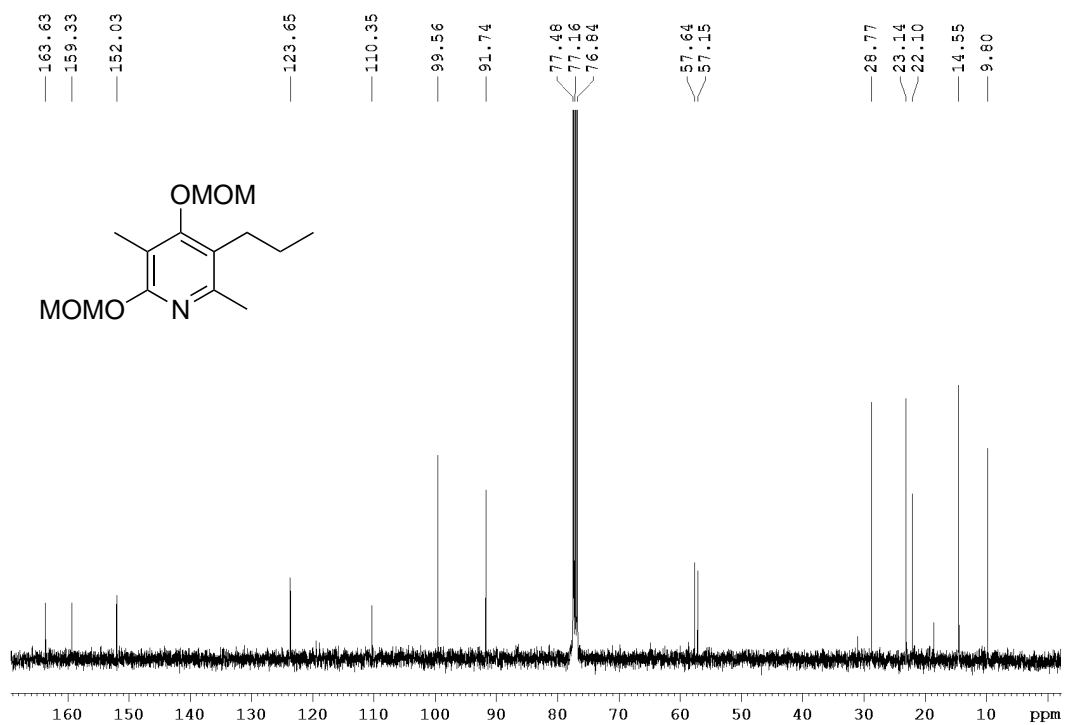


Abbildung 6.0.48: ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 331a.

6 Spektrenanhang

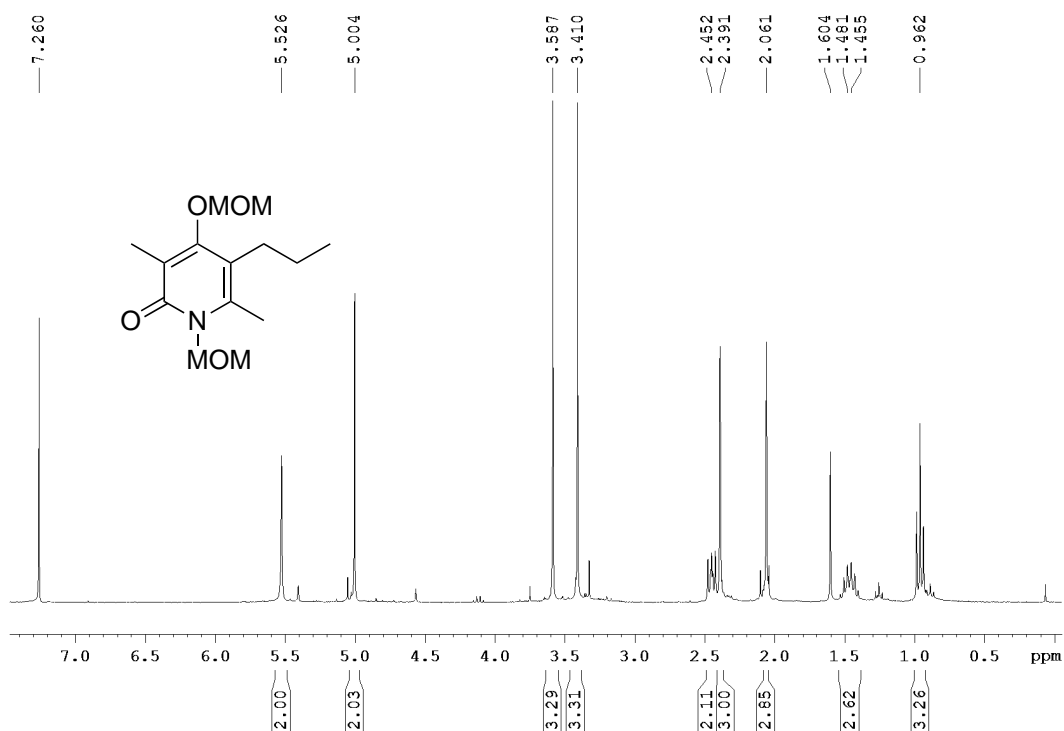


Abbildung 6.0.49: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 331b.

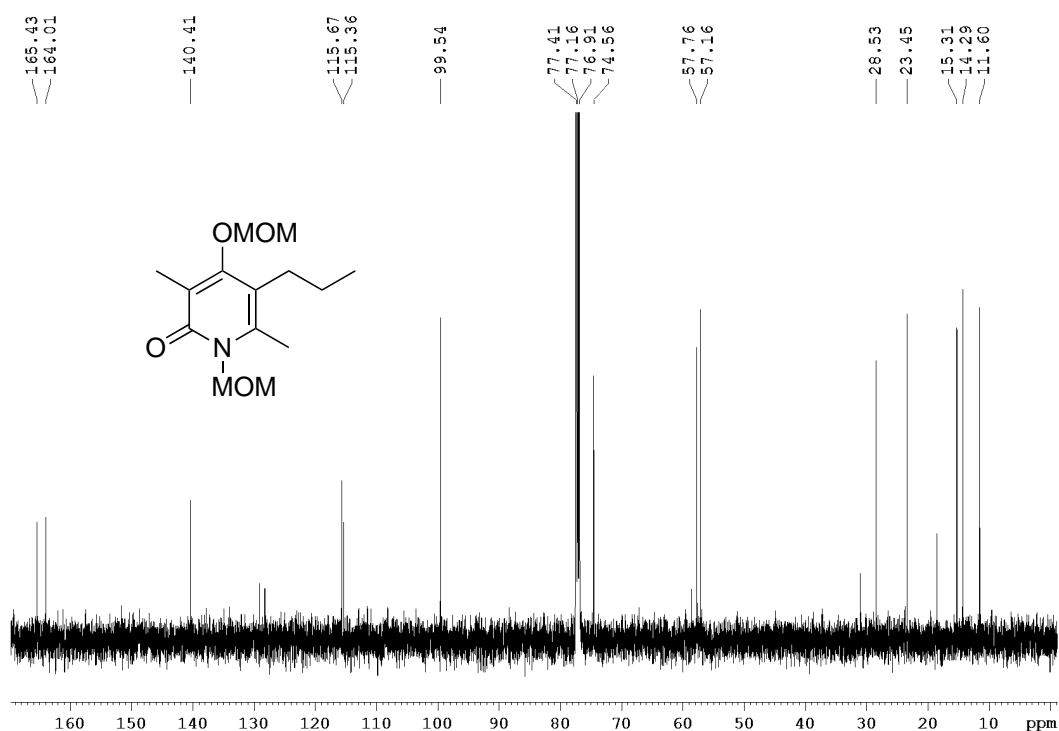


Abbildung 6.0.50: ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 331b.

6 Spektrenanhang

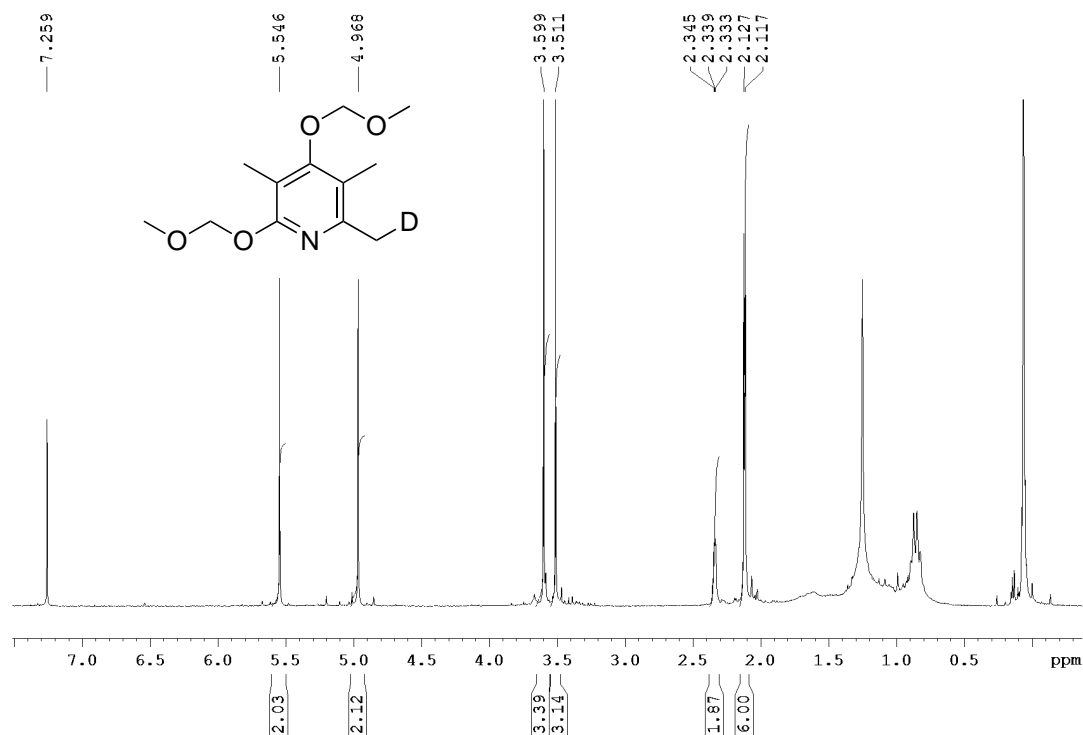


Abbildung 6.0.51: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 334a.

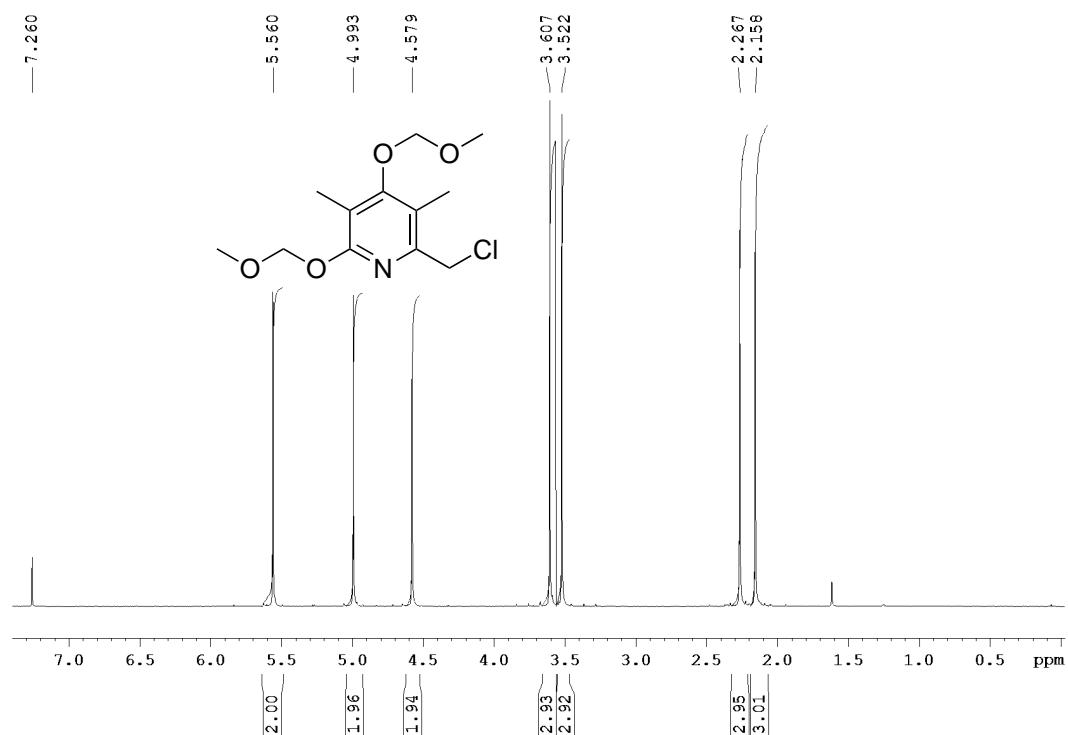


Abbildung 6.0.52: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 336a.

6 Spektrenanhang

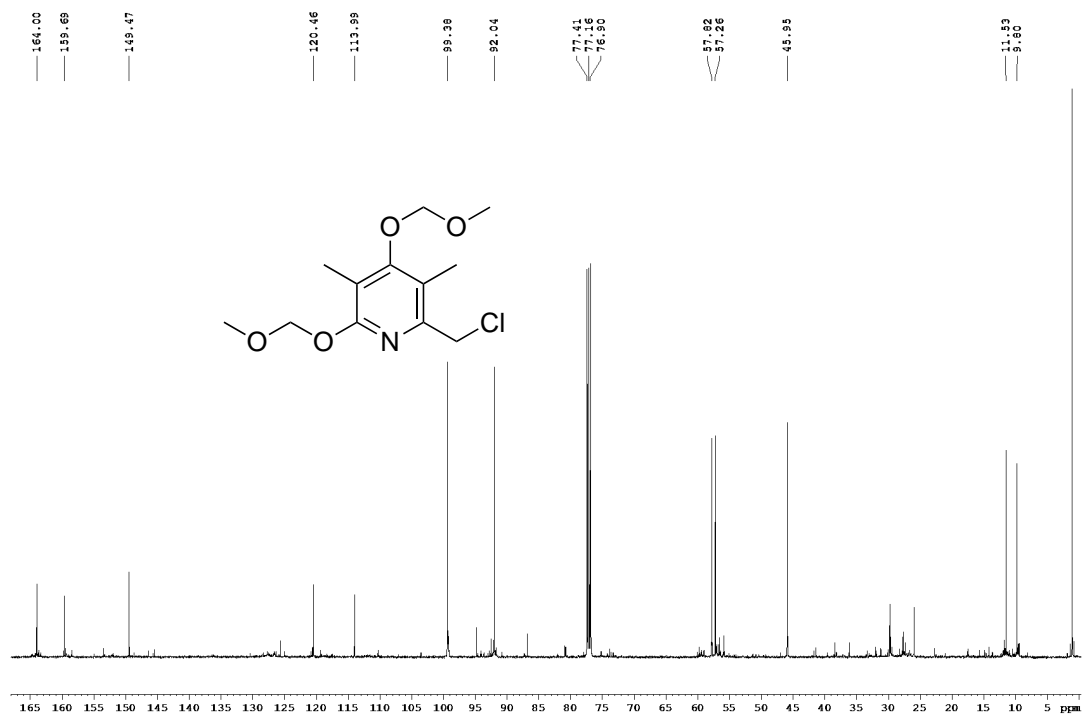


Abbildung 6.0.53: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), Verbindung 336a.



Abbildung 6.0.54: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 339.

6 Spektrenanhang

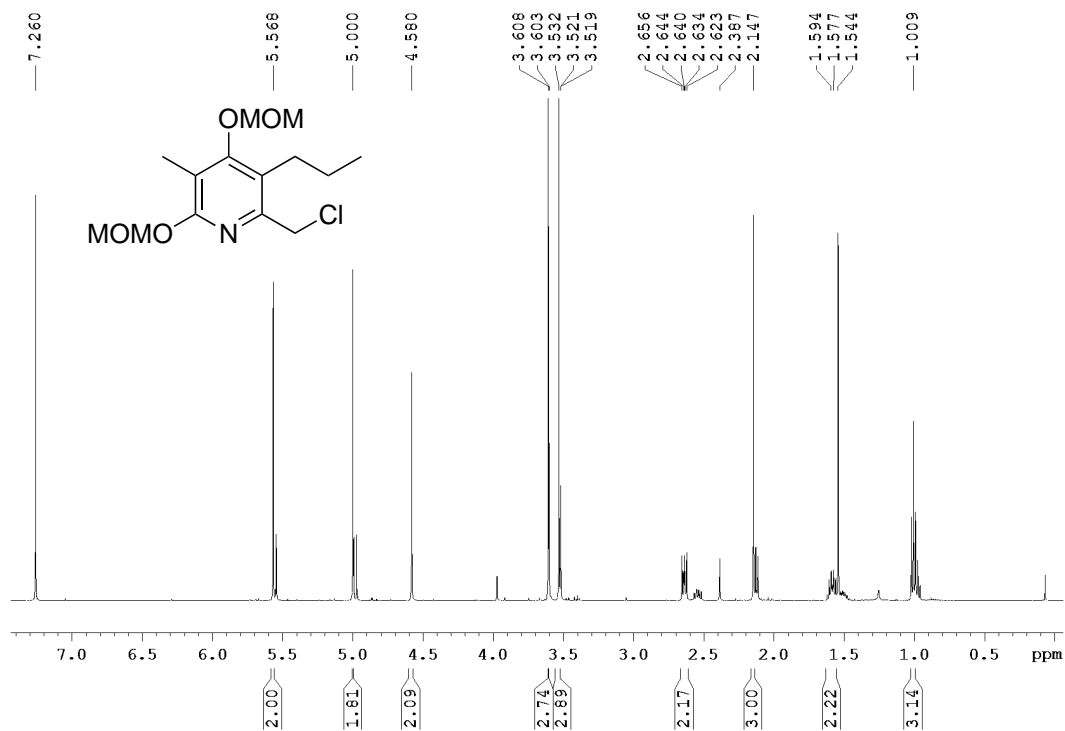


Abbildung 6.0.55: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung 337a.

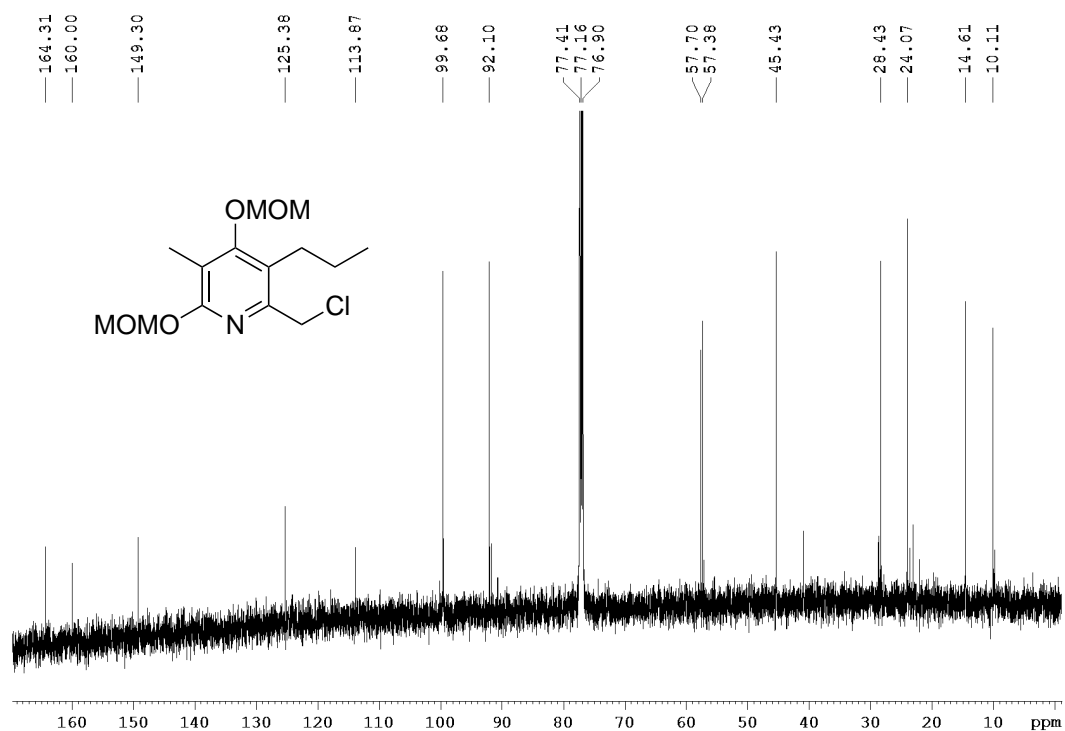


Abbildung 6.0.56: ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 337a.

6 Spektrenanhang

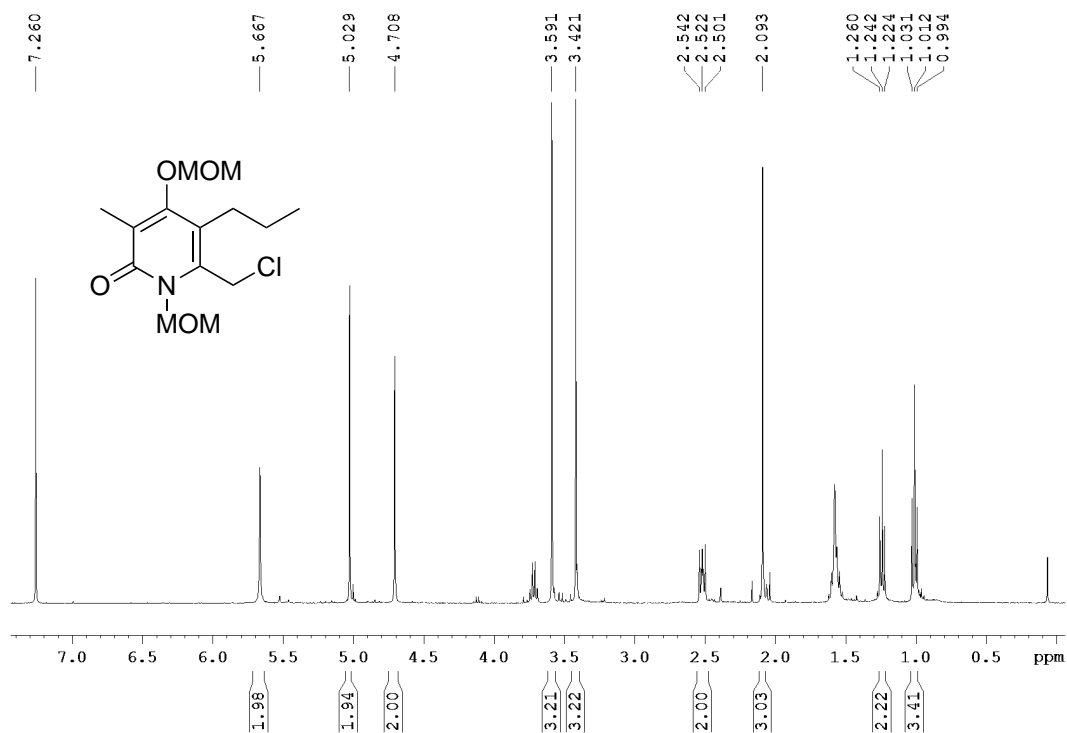


Abbildung 6.0.57: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung 337b.

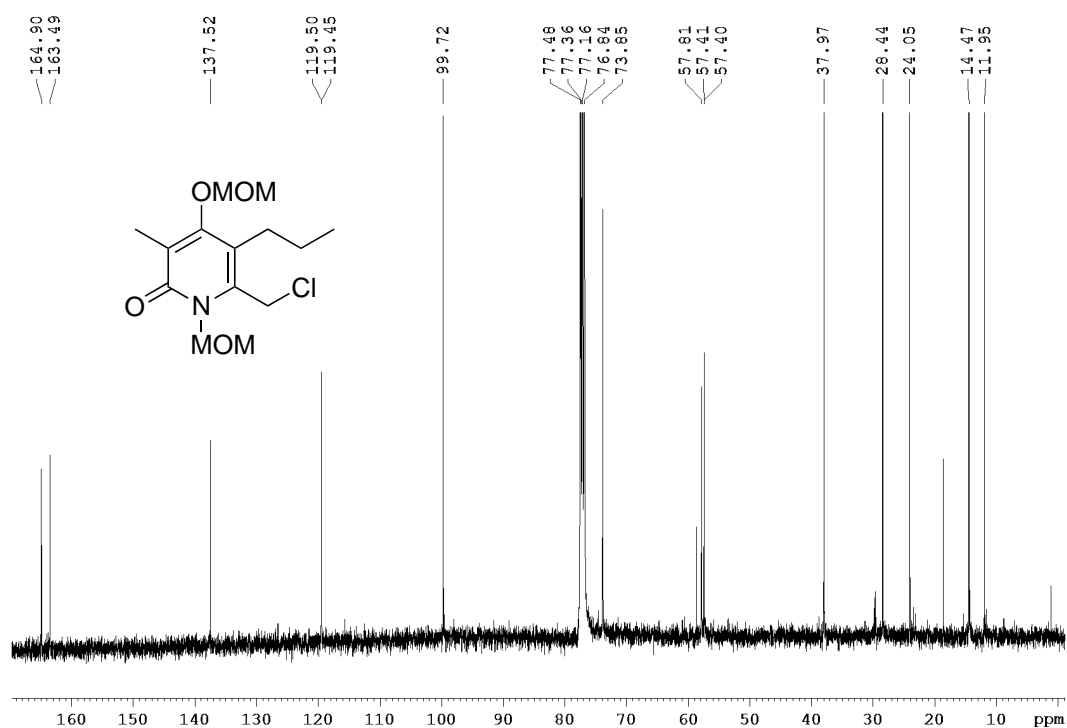


Abbildung 6.0.58: ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 337b.

6 Spektrenanhang

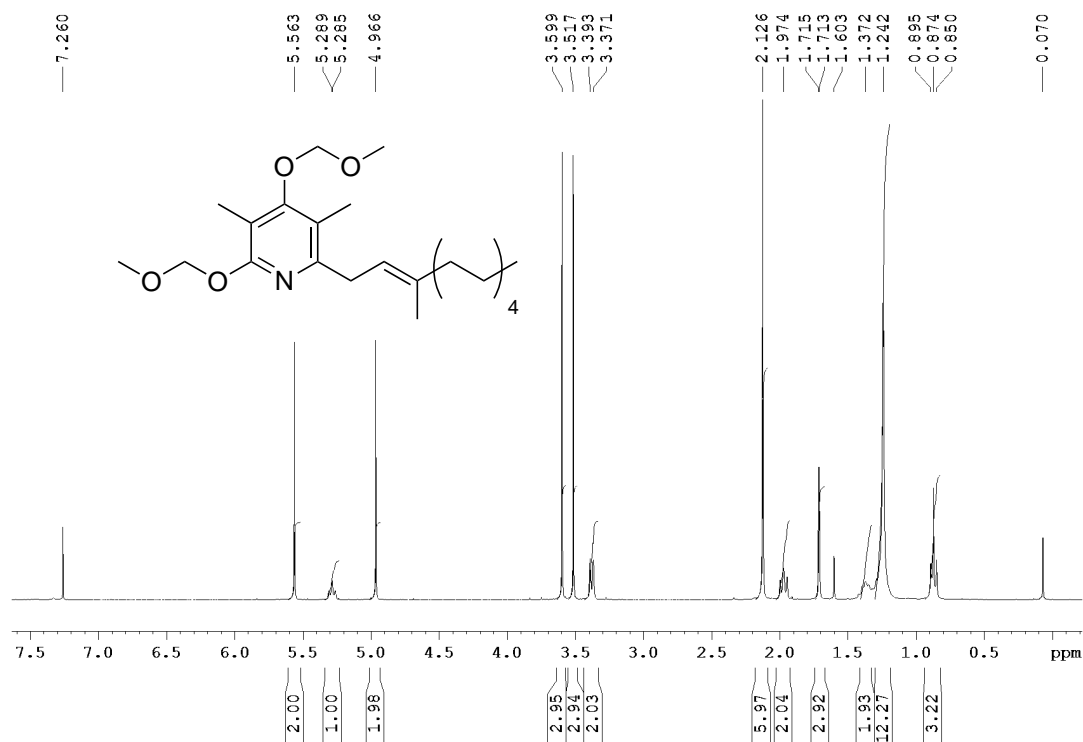


Abbildung 6.0.59: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 346a.

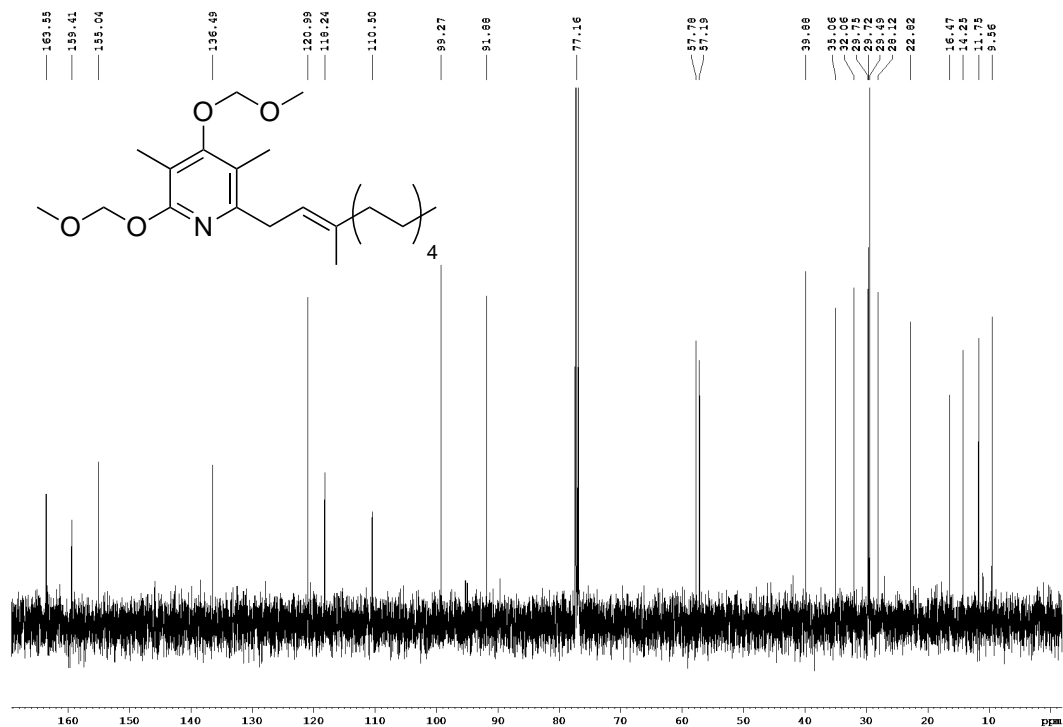


Abbildung 6.0.60: ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 346a.

Literatur

- [1] R. Duschinsky, E. Plevin, C. Heidelberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4559–4560.
- [2] P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, 5, 571–589.
- [3] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320–330.
- [4] E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315–8359.
- [5] K. L. Kirk, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 305–321.
- [6] Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422–518.
- [7] Y. A. Jasem, T. Thiemann, L. Gano, M. C. Oliveira, *J. Fluorine Chem.* **2016**, 185, 48–85.
- [8] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881–1886.
- [9] A. Harsanyi, G. Sandford, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18, 981–992.
- [10] G. Balz, G. Schiemann, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **1927**, 60, 1186–1190.
- [11] G. C. Finger, C. W. Kruse, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6034–6037.
- [12] F. J. E. Swarts, *Chem. Zentralbl.* **1889**, 26–27.
- [13] J. Simons, C. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 492.
- [14] M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 659–680; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 647–667.
- [15] T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 8372–8423; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8214–8264.
- [16] C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem.* **2015**, 127, 3261–3267; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3216–3221.
- [17] Y. Zeng, J. Hu, *Synthesis* **2016**, 2137–2150.
- [18] S. Krishnamoorthy, G. K. S. Prakash, *Synthesis* **2017**, 3394–3406.
- [19] M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 218–234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 214–231.
- [20] G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757–786.
- [21] X.-H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 731–764.
- [22] J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2008**, 108, PR1–PR43.
- [23] O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4475–4521.
- [24] G. Landelle, A. Panossian, S. Pazenok, J. Vors, F. R. Leroux, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2476–2536.
- [25] P. Chen, G. Liu, *Synthesis* **2013**, 2919–2939.
- [26] K. Hamacher, H. H. Coenen, G. Stöcklin, *J. Nucl. Med.* **1986**, 27, 235–238.
- [27] S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1501–1516.

- [28] L. Cai, S. Lu, V. W. Pike, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2853–2873.
- [29] D. A. Watson, M. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. García-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, 325, 1661–1664.
- [30] D. V. Yandulov, N. T. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1342–1358.
- [31] H. Lee, P. Milner, S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 3792–3795.
- [32] A. Sather, S. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 2146–2157.
- [33] H. Sun, S. G. DiMagno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2050–2051.
- [34] K. O. Christe, W. W. Wilson, R. D. Wilson, R. Bau, J. A. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7619–7625.
- [35] D. P. Cox, J. Terpinski, W. Lawrynowicz, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3216–3219.
- [36] A. S. Pilcher, H. L. Ammon, P. DeShong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5166–5167.
- [37] P. A. Grieco, E. Williams, T. Sugahara, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2194–2199.
- [38] M. A. McClinton, *Aldrichimica Acta* **1995**, 28, 31–35.
- [39] R. Franz, *J. Fluorine Chem.* **1980**, 15, 423–434.
- [40] R. Miethchen, G. Kolp, *J. Fluorine Chem.* **1993**, 60, 49–55.
- [41] A. Hedhli, A. Baklouti, *J. Fluorine Chem.* **1995**, 70, 141–144.
- [42] T. Hamatani, S. Matsubara, H. Matsuda, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1988**, 44, 2875–2881.
- [43] A. Konno, W. Naito, T. Fuchigami, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7017–7020.
- [44] J. H. H. Meurs, D. W. Sopher, W. Eilenberg, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 955–956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 927–928.
- [45] G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3872–3881.
- [46] G. A. Olah, X.-Y. Li, Q. Wang, G. K. S. Prakash, *Synthesis* **1993**, 693–699.
- [47] G. Alvernhe, A. Laurent, G. Haufe, *Synthesis* **1987**, 562–564.
- [48] G. Haufe, G. Alvernhe, A. Laurent, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4449–4452.
- [49] G. Haufe, *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 99–113.
- [50] W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 574–578.
- [51] G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7048–7054.
- [52] F. B. Beaulieu, L.-P. Beauregard, G. Courchesne, M. Couturier, F. LaFlamme, A. L’Heureux, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5050–5053.
- [53] A. L’Heureux, F. Beaulieu, C. Bennett, D. R. Bill, S. Clayton, F. LaFlamme, M. Mirmehrabi, S. Tadayon, D. Tovell, M. Couturier, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3401–3411.
- [54] P. Tang, W. Wang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11482–11484.
- [55] N. W. Goldberg, X. Shen, J. Li, T. Ritter, *Org. Lett.* **2016**, 18, 6102–6104.
- [56] X.-S. Xue, Y. Wang, M. Li, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4280–4289.

- [57] J.-D. Yang, Y. Wang, X.-S. Xue, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4129–4135.
- [58] A. S. Kiselyov, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 1031–1037.
- [59] G. S. Lal, G. P. Pez, R. G. Syvret, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1737–1756.
- [60] P. A. Champagne, J. Desroches, J.-D. Hamel, M. Vandamme, J.-F. Paquin, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9073–9174.
- [61] H. Yanai, T. Taguchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5939–5954.
- [62] V. Brunet, D. O'Hagan, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1198–1201; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1179–1182.
- [63] T. Umemoto, K. Sagamihara, E. Ogura, *Pat.*, DE3508355 (A1), **Sep. 1985**.
- [64] I. Vints, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7261–7265.
- [65] I. Vints, S. Rozen, *Tetrahedron* **2016**, 72, 632–636.
- [66] R. F. Merritt, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3871–3873.
- [67] R. F. Merritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 609–612.
- [68] S. Rozen, O. Lerman, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 672–678.
- [69] M. A. Tius, *Tetrahedron* **1995**, 51, 6605–6634.
- [70] W. W. Dukat, J. H. Holloway, E. G. Hope, P. J. Townson, R. L. Powell, *J. Fluorine Chem.* **1993**, 62, 293–296.
- [71] T. B. Patrick, K. K. Johri, D. H. White, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4158–4159.
- [72] K. T. T. Umemoto, K. Kawada, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4465–4468.
- [73] R. E. Banks, S. N. Mohialdin-Khaffaf, G. Lal, I. Sharif, R. G. Syvret, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 595–596.
- [74] R. E. Banks, M. K. Besheesh, S. N. Mohialdin-Khaffaf, I. Sharif, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2069–2076.
- [75] H. Egami, J. Asada, K. Sato, D. Hashizume, Y. Kawato, Y. Hamashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10132–10135.
- [76] G. S. Lal, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2791–2796.
- [77] V. Reydellet-Casey, D. J. Knoechel, P. M. Herrinton, *Org. Process Res. Dev.* **1997**, 1, 217–221.
- [78] D. Cahard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, L. Toupet, N. Roques, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1867–1869.
- [79] D. Cahard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, N. Roques, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3699–3701.
- [80] N. Shibata, E. Suzuki, Y. Takeuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10728–10729.
- [81] B. Mohar, J. Baudoux, J. Plaquevent, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4339–4341; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4214–4216.
- [82] P. T. Nyffeler, S. G. Durón, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 196–217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 192–212.
- [83] E. Differding, H. Ofner, *Synlett* **1991**, 187–189.

- [84] N. Shibata, J. Kohno, K. Takai, T. Ishimaru, S. Nakamura, T. Toru, S. Kanemasa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4276–4279; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4204–4207.
- [85] C.-L. Zhu, M. Maeno, F.-G. Zhang, T. Shigehiro, T. Kagawa, K. Kawada, N. Shibata, J.-A. Ma, D. Cahard, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6501–6505.
- [86] A. D. Dilman, P. A. Belyakov, M. I. Struchkova, D. E. Arkhipov, A. A. Korlyukov, V. A. Tartakovsky, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5367–5370.
- [87] T. D. Beeson, D. W. C. Macmillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826–8828.
- [88] M. Marigo, D. Fielenbach, A. Braunton, A. Kjærsgaard, K. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3769–3772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703–3706.
- [89] J.-A. Ma, D. Cahard, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1007–1011.
- [90] T. J. Nash, G. Pattison, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3779–3786.
- [91] G. C. Geary, E. G. Hope, K. Singh, A. M. Stuart, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9263–9265.
- [92] G. C. Geary, E. G. Hope, K. Singh, A. M. Stuart, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 16501–16506.
- [93] E. M. Woerly, S. M. Banik, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13858–13861.
- [94] T. Yan, B. Zhou, X.-S. Xue, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9006–9011.
- [95] S. Hara, J. Nakahigashi, K. Ishi-i, M. Sawaguchi, H. Sakai, T. Fukuhara, N. Yoneda, *Synlett* **1998**, 495–496.
- [96] I. G. Molnár, R. Gilmour, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5004–5007.
- [97] M. Ochiai, M. Hirobe, A. Yoshimura, Y. Nishi, K. Miyamoto, M. Shiro, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3335–3338.
- [98] M. Yoshida, K. Kawakami, S. Hara, *Synthesis* **2004**, 2821–2824.
- [99] M. Yoshida, D. Nagahara, T. Fukuhara, N. Yoneda, S. Hara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2283–2288.
- [100] M. Yoshida, S. Hara, T. Fukuhara, N. Yoneda, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3887–3890.
- [101] A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435.
- [102] A. M. Arnold, A. Ulmer, T. Gulder, *Chemistry – A European Journal* **2016**, *22*, 8728–8739.
- [103] S. V. Kohlhepp, T. Gulder, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6270–6288.
- [104] A. Lishchynskyi, F. M. Miloserdov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, E. C. Escudero-Adán, A. I. Konovalov, V. V. Grushin, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 15504–15508; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 15289–15293.
- [105] W. Han, Y. Li, H. Tang, H. Liu, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 7–16.
- [106] G. K. S. Prakash, P. V. Jog, P. T. D. Batamack, G. A. Olah, *Science* **2012**, *338*, 1324–1327.
- [107] T. Billard, B. R. Langlois, G. Blond, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1467–1471.

- [108] A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901–20913.
- [109] A. I. Konovalov, J. Benet-Buchholz, E. Martin, V. V. Grushin, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11851–11855; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11637–11641.
- [110] I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195–2198.
- [111] R. P. Singh, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1047–1049.
- [112] D. V. Sevenard, V. Y. Sosnovskikh, A. A. Kolomeitsev, M. H. Königsmann, G.-V. Rösenthaller, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7623–7627.
- [113] D. W. Nelson, R. A. Easley, B. N. V. Pintea, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 25–28.
- [114] D. W. Nelson, J. Owens, D. Hiraldo, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2572–2582.
- [115] G. K. S. Prakash, M. Mandal, C. Panja, T. Mathew, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 61–63.
- [116] G. K. S. Prakash, C. Panja, H. Vaghoo, V. Surampudi, R. Kultyshev, M. Mandal, G. Rasul, T. Mathew, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6806–6813.
- [117] T. Mukaiyama, Y. Kawano, H. Fujisawa, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 88–89.
- [118] Y. Kawano, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 422–423.
- [119] S. Mizuta, N. Shibata, T. Sato, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru, *Synlett* **2006**, 267–270.
- [120] J. J. Song, Z. Tan, J. T. Reeves, F. Gallou, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2193–2196.
- [121] S. Mizuta, N. Shibata, S. Ogawa, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru, *Chem. Commun.* **2006**, 2575–2577.
- [122] G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8600–8601.
- [123] K. A. McReynolds, R. S. Lewis, L. K. G. Ackerman, G. G. Dubinina, W. W. Brennessel, D. A. Vicic, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1108–1112.
- [124] E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, *328*, 1679–1681.
- [125] T. Knauber, F. Arikan, G.-V. Rösenthaller, L. J. Goossen, *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17*, 2689–2697.
- [126] V. V. Levin, A. D. Dilman, P. A. Belyakov, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 281–284.
- [127] B. A. Khan, A. E. Buba, L. J. Gooßen, *Chemistry – A European Journal* **2012**, *18*, 1577–1581.
- [128] L. Chu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5060–5063.
- [129] P. J. Krusic, R. C. Bingham, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 230–232.
- [130] A. Studer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9082–9090; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950–8958.
- [131] W. R. Dolbier, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557–1584.

- [132] D. V. Avila, K. U. Ingold, J. Luszyk, W. R. Dolbier, H.-Q. Pan, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2027–2030.
- [133] N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, No. 65, doi: 10.3762/bjoc.6.65.
- [134] B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525–7528.
- [135] Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 14411–14415.
- [136] D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877.
- [137] L. M. Yagupolskii, N. V. Kondratendo, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR* **1984**, *20*, 103–106.
- [138] J. Yang, R. Kirchmeier, J. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656–2660.
- [139] T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156–2164.
- [140] T. Umemoto, S. Ishihara, K. Adachi, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 77–82.
- [141] T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6905–6917.
- [142] M. Li, X. Xue, J. Guo, Y. Wang, J. Cheng, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3119–3126.
- [143] Q.-H. Deng, H. Wadepohl, L. H. Gade, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10769–10772.
- [144] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chemistry – A European Journal* **2006**, *12*, 2579–2586.
- [145] A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986–4987.
- [146] B. Janhsen, A. Studer, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11703–11710.
- [147] A. Studer, D. P. Curran, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 765–773.
- [148] B. Zhang, C. Mück-Lichtenfeld, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10992–10995; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10792–10795.
- [149] J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650–682.
- [150] T. Liu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2342–2345.
- [151] P. Datar, S. Srivastava, E. Coutinho, G. Govil, *CTMC* **2004**, *4*, 75–103.
- [152] S. Harrison, P. Geppetti, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2001**, *33*, 555–576.
- [153] L. Barthó, P. Holzer, *Neuroscience* **1985**, *16*, 1–32.
- [154] G. Drapeau, P. D’Orléans-Juste, S. Dion, N.-E. Rhaleb, N.-E. Rouissi, D. Regoli, *Neuropeptides* **1987**, *10*, 43–54.
- [155] P. Ward, G. B. Ewan, C. C. Jordan, S. J. Ireland, R. M. Hagan, J. R. Brown, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1848–1851.
- [156] M. T. Cox, J. J. Gormley, C. F. Hayward, N. N. Petter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 800–802.
- [157] R. J. Abraham, S. L. R. Ellison, P. Schonholzer, W. A. Thomas, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2101–2110.
- [158] T. Allmendinger, P. Furet, E. Hungerbühler, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7297–7300.

- [159] T. Allmendinger, E. Felder, E. Hungarbühler, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7301–7304.
- [160] J. T. Welch, J. Lin, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 291–304.
- [161] G. Dutheuil, C. Paturel, X. Lei, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4316–4319.
- [162] G. Dutheuil, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6034–6038.
- [163] G. Dutheuil, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1312–1314; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1290–1292.
- [164] Y. He, X. Zhang, N. Shen, X. Fan, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *156*, 9–14.
- [165] H. Hata, T. Kobayashi, H. Amii, K. Uneyama, J. T. Welch, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6099–6102.
- [166] H. Amii, T. Kobayashi, Y. Hatamoto, K. Uneyama, *Chem. Commun.* **1999**, 1323–1324.
- [167] G. K. S. Prakash, S. Chacko, H. Vaghoo, N. Shao, L. Gurung, T. Mathew, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1127–1130.
- [168] A. K. Ghosh, S. Banerjee, S. Sinha, S. B. Kang, B. Zajc, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3689–3697.
- [169] B. T. Kim, Y. K. Min, T. Asami, N. K. Park, O. Y. Kwon, K. Y. Cho, S. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1797–1800.
- [170] B. A. Pawson, K.-K. Chan, J. DeNoble, R.-J. L. Han, V. Piermattie, A. C. Specian, S. Srisethnil, P. W. Trown, O. Bohoslawec, L. J. Machlin, E. Gabriel, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1059–1067.
- [171] M. Kanai, J. M. Percy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2453–2455.
- [172] X. Song, J. Chang, D. Zhu, J. Li, C. Xu, Q. Liu, M. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1712–1715.
- [173] K. Fuchibe, R. Takayama, T. Yokoyama, J. Ichikawa, *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23*, 2831–2838.
- [174] C. Chen, K. Wilcoxon, Y.-F. Zhu, K.-I. Kim, J. R. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3476–3482.
- [175] C. Chen, K. Wilcoxon, K.-I. Kim, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7677–7680.
- [176] Y. Usuki, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, *16*, 1148–1150.
- [177] D. Bothe, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität, Marburg, **2016**.
- [178] I. Lundt, D. Albanese, D. Landini, M. Penso, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7295–7300.
- [179] Y. Todoroki, N. Hirai, H. Ohigashi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6911–6926.
- [180] A. Nakazato, T. Kumagai, K. Sakagami, R. Yoshikawa, Y. Suzuki, S. Chaki, H. Ito, T. Taguchi, S. Nakanishi, S. Okuyama, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4893–4909.
- [181] I. Shimizu, H. Ishii, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 487–495.

- [182] T. de Haro, C. Nevado, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 248–249.
- [183] M. N. Hopkinson, G. T. Giuffredi, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Synlett* **2010**, 2737–2742.
- [184] A. P. Kozikowski, S. H. Jung, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3400–3402.
- [185] D. A. Evans, K. M. Hurst, J. M. Takacs, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3467–3477.
- [186] J. S. Rao, J.-F. Brière, P. Metzner, D. Basavaiah, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3553–3556.
- [187] T. Takanami, K. Suda, H. Ohmori, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 677–680.
- [188] F. Wang, R. Zibuck, *Synlett* **1998**, 245–246.
- [189] S. Kim, P. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5413–5416.
- [190] S. Kim, Y. G. Kim, J. H. Park, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2043–2044.
- [191] S. Kim, J. H. Park, Y. G. Kim, J. M. Lee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1188–1189.
- [192] J. T. Welch, K. W. Seper, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2991–2999.
- [193] E. Follet, H. Zipse, S. Lakhdar, A. R. Ofial, G. Berionni, *Synthesis* **2017**, 3495–3504.
- [194] T. Furuya, A. E. Strom, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1662–1663.
- [195] G. Ceccarelli, F. Andruzzi, *Makromol. Chem.* **1979**, 180, 1371–1374.
- [196] M. D. Gordon, L. D. Quin, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 15–23.
- [197] C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2956–2965.
- [198] V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, R. Robiette, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5604–5607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5468–5471.
- [199] C. B. Pfaff, *Dissertation*, Philipps-Universität, Marburg, **2018**.
- [200] E. L. Myers, C. P. Butts, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.* **2006**, 4434–4436.
- [201] C. E. Arend, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität, Marburg, **2015**.
- [202] N. Eizenhöfer, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität, Marburg, **2014**.
- [203] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5579–5580.
- [204] M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, 16, 4229–4231.
- [205] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5052–5058.
- [206] R. Shintani, N. Tokunaga, H. Doi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6240–6241.
- [207] T. Hayashi, N. Tokunaga, K. Yoshida, J. W. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12102–12103.
- [208] Y. Shishido, H. Wakabayashi, H. Koike, N. Ueno, S. Nukui, T. Yamagishi, Y. Murata, F. Nagane, M. Mizutani, K. Shimada, Y. Fujiwara, A. Sakakibara, O. Suga, R. Kusano, S. Ueda, Y. Kanai, M. Tsuchiya, K. Satake, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7193–7205.

- [209] S. Jaroch, M. Berger, C. Huwe, K. Krolikiewicz, H. Rehwinkel, H. Schäcke, N. Schmees, W. Skuballa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5835–5838.
- [210] G. Magueur, B. Crousse, S. Charneau, P. Grellier, J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2694–2699.
- [211] K. Iseki, T. Nagai, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3137–3138.
- [212] H. Kawai, K. Tachi, E. Tokunaga, M. Shiro, N. Shibata, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5104–5107.
- [213] H. Kawai, T. Kitayama, E. Tokunaga, N. Shibata, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5959–5961.
- [214] J. J. Song, Z. Tan, J. Xu, J. T. Reeves, N. K. Yee, R. Ramdas, F. Gallou, K. Kuzmich, L. Delattre, H. Lee, X. Feng, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 292–294.
- [215] F. Massicot, N. Monnier-Benoit, N. Deka, R. Plantier-Royon, C. Portella, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1174–1180.
- [216] G. K. S. Prakash, M. Mandal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6538–6539.
- [217] T. Nishimine, K. Fukushi, N. Shibata, H. Taira, E. Tokunaga, A. Yamano, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 527–530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 517–520.
- [218] J. Vicente, J. Gil-Rubio, D. Bautista, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2636–2637.
- [219] J. Vicente, J. Gil-Rubio, J. Guerrero-Leal, D. Bautista, *Dalton Trans.* **2009**, 3854–3866.
- [220] J. Vicente, J. Gil-Rubio, J. Guerrero-Leal, D. Bautista, *Organometallics* **2004**, *23*, 4871–4881.
- [221] J. Vicente, J. Gil-Rubio, J. Guerrero-Leal, D. Bautista, *Organometallics* **2005**, *24*, 5634–5643.
- [222] A. K. Burrell, G. R. Clark, J. G. Jeffrey, C. E. F. Rickard, W. R. Roper, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *388*, 391–408.
- [223] J. Goodman, V. V. Grushin, R. B. Larichev, S. A. Macgregor, W. J. Marshall, D. C. Roe, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4236–4238.
- [224] J. Goodman, V. V. Grushin, R. B. Larichev, S. A. Macgregor, W. J. Marshall, D. C. Roe, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12013–12026.
- [225] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *124*, 5052–5058.
- [226] S. Okusu, Y. Sugita, E. Tokunaga, N. Shibata, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2189–2193.
- [227] S. Castellino, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5197–5200.
- [228] D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238–1256.
- [229] P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217–220.
- [230] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.
- [231] R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6734–6737; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576–6579.

- [232] Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187–1198.
- [233] A. R. Nödling, *Dissertation*, Philipps-Universität, Marburg, **2015**.
- [234] D. J. McGarvey, R. Croteau, *The Plant Cell* **1995**, 7, 1015–1026.
- [235] M. S. Lee, G. Qin, K. Nakanishi, M. G. Zagorskit, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6234–6241.
- [236] M. S. Lee, G. Qin, K. Nakanishi, M. G. Zagorskit, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6234–6241.
- [237] I. Scott, K. Shishido, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 400–401.
- [238] T. Eguchi, M. Morita, K. Kakinuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5427–5433.
- [239] X. Xie, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3767–3770.
- [240] J. S. Dickschat, H. B. Bode, T. Mahmud, R. Müller, S. Schulz, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5174–5182.
- [241] K. Krohn, A. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 167–174.
- [242] S. Roy, A. Sharma, B. Dhotare, P. Vichare, A. Chattopadhyay, S. Chattopadhyay, *Synthesis* **2007**, 1082–1090.
- [243] S. Takano, M. Morimoto, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 82–83.
- [244] S. Takano, Y. Shimazaki, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3619–3622.
- [245] M. Shimizu, T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2519–2521.
- [246] E. A. Mash, J. B. Arterburn, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 885–888.
- [247] P. Ferraboschi, R. Canevotti, P. Grisenti, E. Santaniello, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 2301–2303.
- [248] K. Tamao, M. Akita, M. Kumada, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 254, 13–22.
- [249] K. Tamao, N. Ishida, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2120–2122.
- [250] K. Tamao, N. Ishida, T. Tanaka, M. Kumada, *Organometallics* **1983**, 2, 1694–1696.
- [251] K. Tamao, T. Kakui, M. Akita, T. Iwahara, R. Kanatani, J. Yoshida, M. Kumada, *Tetrahedron* **1983**, 39, 983–990.
- [252] M. Kumada, K. Tamao, J. Yoshida, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 239, 115–132.
- [253] I. Fleming, R. Henning, H. Plaut, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29–31.
- [254] H.-J. Knölker, G. Wanzl, *Synlett* **1995**, 378–382.
- [255] E. J. Corey, Z. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8731–8734.
- [256] G. Stork, *Pure & Appl. Chem.* **1989**, 61, 439–442.
- [257] K. Tamao, N. Ishida, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4249–4252.
- [258] E. Winter, R. Brückner, *Synlett* **1994**, 1049–1053.
- [259] K. Behrens, B. O. Kneisel, M. Noltemeyer, R. Brückner, *Liebigs Ann.* **1995**, 385–400.

- [260] J. Siewert, R. Sandmann, P. von Zezschwitz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7252–7254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7122–7124.
- [261] J. Siewert, *Dissertation*, Georg-August-Universität, Göttingen, **2007**.
- [262] A. Kolb, W. Zuo, J. Siewert, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16366–16373.
- [263] A. Kolb, *Dissertation*, Philipps-Universität, Marburg, **2014**.
- [264] B. Shainyan, E. Kleinpeter, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5927–5936.
- [265] I. Arnason, G. Thorarinsson, E. Matern, *Z. anorg. allg. Chem.* **2000**, *626*, 853–862.
- [266] I. Arnason, E. Matern, *J. Mol. Struc. (THEOCHEM)* **2001**, *544*, 61–68.
- [267] I. Arnason, A. Kvaran, S. Jonsdottir, P. Gudnason, H. Oberhammer, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3827–3831.
- [268] K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596–7597.
- [269] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1035–1038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993–996.
- [270] J. A. Soderquist, A. Negron, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9397–9400.
- [271] H. O. House, H. W. Thompson, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3729–3734.
- [272] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013.
- [273] R. A. Felix, W. P. Weber, *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2323–2327.
- [274] S. D. Rosenberg, J. J. Walburn, T. D. Stankovich, A. E. Balint, H. E. Ramsden, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1200–1202.
- [275] J. A. Soderquist, F. Shiau, R. Lemesh, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2565–2569.
- [276] J. A. Soderquist, A. Negron, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2462–2464.
- [277] B. A. Carlson, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6876–6877.
- [278] B. A. Carlson, J.-J. Katz, H. C. Brown, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *67*, C39–C42.
- [279] M. Fischer, C. Burschka, R. Tacke, *Organometallics* **2014**, *33*, 1020–1029.
- [280] D. F. Taber, L. Yet, R. S. Bhamidipati, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 351–354.
- [281] S. E. Denmark, S.-M. Yang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1749–1752.
- [282] R. Rej, N. Jana, S. Kar, S. Nanda, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 364–372.
- [283] A. B. Smith, III, Q. Han, P. A. S. Breslin, G. K. Beauchamp, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5075–5078.
- [284] A. B. Holmes, A. B. Hughes, A. L. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 633–643.
- [285] J. R. Walker, S. C. Rothman, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 726–729.
- [286] R. Tacke, M. Strecker, G. Lambrecht, U. Moser, E. Mutschler, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1984**, *317*, 207–214.
- [287] J. Ackermann, R. Tacke, U. Wannagat, U. Koke, F. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *1979*, 1915–1924.

- [288] E. L. O. Sauer, L. Barriault, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3329–3332.
- [289] S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414–7415.
- [290] T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546–2558.
- [291] M. B. Dinger, J. C. Mol, *Organometallics* **2003**, *22*, 1089–1095.
- [292] M. B. Dinger, J. C. Mol, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *2003*, 2827–2833.
- [293] A. E. Sutton, B. A. Seigal, D. F. Finnegan, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390–13391.
- [294] S. Kobayashi, Y. Mori, J. Fossey, M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626–2704.
- [295] S. Hirner, A. Kolb, J. Westmeier, S. Gebhardt, S. Middel, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3162–3165.
- [296] J. Westmeier, P. von Zezschwitz, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15897–159005.
- [297] S. Gebhardt, C. H. Müller, J. Westmeier, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 507–514.
- [298] S. Gebhardt, *Dissertation*, Philipps-Universität, Marburg, **2016**.
- [299] J. Westmeier, *Dissertation*, Philipps-Universität, Marburg, **2014**.
- [300] Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053.
- [301] E. Arceo, A. Bahamonde, G. Bergonzini, P. Melchiorre, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2438.
- [302] Y. Zou, F. M. Hörmann, T. Bach, *Chem. Soc. Rev.* **2017**.
- [303] A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470.
- [304] E. Meggers, *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 3290–3301.
- [305] K. S. Halskov, B. S. Donslund, B. M. Paz, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 974–986.
- [306] C. Chen, V. Chang, X. Cai, E. Duesler, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6433–6434.
- [307] S. G. Ouellet, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1327–1339.
- [308] S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32–33.
- [309] F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406–2447.
- [310] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894–7895.
- [311] J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173.
- [312] R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1821–1849.
- [313] M. T. Reetz, W. Stephan, W. F. Maier, *Synth. Commun.* **1980**, *10*, 867–871.
- [314] <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=502-42-1&interface=CAS%20No.&N=0&mode=match%20partialmax&lang=de®ion=DE&focus=product>, Abgerufen: 06.01.2018.

- [315] <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=1121-66-0&interface=CAS%20No.&N=0&mode=match%20partialmax&lang=de®ion=DE&focus=product>, Abgerufen: 06.01.2018.
- [316] S. Middel, *Masterarbeit*, Philipps-Universität, Marburg, **2012**.
- [317] K. Maruyama, T. Katagiri, *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, 2, 205–213.
- [318] O. Wagner, *Dissertation*, Georg-August-Universität, Göttingen, **2000**.
- [319] Japan Pat. 98 237 044, CA, 129, 244203s, **1998**.
- [320] F. Surup, H. Shojaei, P. von Zezschwitz, B. Kunze, S. Grond, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 1738–1746.
- [321] H. Shojaei, *Dissertation*, Georg-August-Universität, Göttingen, **2007**.
- [322] M. Richter, *Diplomarbeit*, Georg-August-Universität, Göttingen, **2008**.
- [323] J. C. Bernhammer, unveröffentlichte Ergebnisse, **2010**.
- [324] F. Fischer, *Diplomarbeit*, Philipps-Universität, Marburg, **2011**.
- [325] S. Ravía, I. Carrera, G. Seoane, S. Vero, D. Gaménara, *Tetrahedron: Asymmetry*, 20, 1393–1397.
- [326] M. Mittelbach, H. Schmidt, G. Uray, H. Junek, B. Lamm, K. Ankner, A. Brändström, R. Simonsson, *Acta Chem. Scand.* **1988**, 42b, 524–529.
- [327] M. E. Jung, S. M. Kaas, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 641–644.
- [328] J. T. A. Reuvers, A. de Groot, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4594–4599.
- [329] Y. Saga, R. Motoki, S. Makino, Y. Shimizu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7905–7907.
- [330] D. Askin, R. P. Volante, R. A. Reamer, K. M. Ryan, I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 277–280.
- [331] G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1275–1276.
- [332] M. Li, A. Wu, P. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3707–3710.
- [333] B. Lipshutz, B. Amorelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1396–1397.
- [334] S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729–6731.
- [335] A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683–684.
- [336] E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 596b–597b.
- [337] E. Negishi, D. E. van Horn, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3168–3170.
- [338] A. King, E. Negishi, F. Villani, A. Silveira, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 358–360.
- [339] E. Negishi, A. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821–1823.
- [340] E. Negishi, N. Okukado, A. King, D. E. van Horn, B. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2254–2256.
- [341] N. Okukado, D. E. van Horn, W. L. Klima, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1027–1030.
- [342] B. Lipshutz, S. Kim, P. Mollard, K. Stevens, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1241–1253.

- [343] B. Lipshutz, G. Bülow, R. Lowe, K. Stevens, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7265–7276.
- [344] B. Lipshutz, S. Kim, P. Mollard, P. Blomgren, K. Stevens, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6999–7012.
- [345] B. Lipshutz, G. Bulow, F. Fernandez-Lazaro, S. Kim, R. Lowe, P. Mollard, K. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11664–11673.
- [346] B. Lipshutz, T. Butler, A. Lower, J. Servesko, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3737–3740.
- [347] B. Lipshutz, B. Amorelli, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2144–2146.
- [348] S. E. Walker, J. Boehnke, P. E. Glen, S. Levey, L. Patrick, J. A. Jordan-Hore, A.-L. Lee, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1886–1889.
- [349] U. A. Spitzer, D. G. Lee, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2468–2469.
- [350] M. Kasai, H. Ziffer, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2346–2349.
- [351] E. J. Corey, P. D. Jardine, S. Virgil, P.-W. Yuen, R. D. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9243–9244.
- [352] J. D. Sunderhaus, H. Lam, G. B. Dudley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4571–4573.
- [353] D. Enders, O. Meyer, G. Raabe, J. Runsink, *Synthesis* **1994**, 66–72.
- [354] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, **1980**.
- [355] S.-H. Lin, L. A. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503–2506.
- [356] J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509.
- [357] A. McKillop, J. A. Tarbin, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1505–1508.
- [358] R. Bergman, G. Magnusson, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 212–217.
- [359] E. W. Garbisch, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2109–2120.
- [360] Autorenkollektiv, *Organikum*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [361] K. H. Hsieh, P. Needleman, G. R. Marshall, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1097–1100.
- [362] A. D’Annibale, L. Ciarallil, M. Bassetti, C. Pasquini, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6067–6074.
- [363] H. Molines, C. Wakselman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 232–233.
- [364] O. V. Fedorov, M. D. Kosobokov, V. V. Levin, M. I. Struchkova, A. D. Dilman, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5870–5876.
- [365] R. A. Felix, W. P. Weber, *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2323–2327.
- [366] Z. Huang, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17747–17750.
- [367] H. Shojaei, Z. Li-Böhmer, P. von Zezschwitz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5091–5097.

wissenschaftlicher Werdegang

01/2012-12/2018	Promotion in organisch-synthetischer Chemie: „Synthese von 2-Fluorenonen“, Philipps-Universität Marburg, Arbeitsgruppe Prof. Dr. von Zezschwitz.
04/2006-11/2011	Abschluss des Studiums der Chemie mit dem akademischen Grad Diplomchemiker an der Philipps-Universität Marburg, Diplomarbeit: „Synthese von von Iromycin-Piericidin-Hybriden“, Arbeitsgruppe Prof. Dr. von Zezschwitz.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz für die spannenden, anspruchsvollen und abwechslungsreichen Themenstellungen, die Freiheit, eigene Ansätze und Ideen verwirklichen zu können, sowie die hervorragende Betreuung während der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert möchte ich für die Übernahme des Zweitgutachtens danken. Den weiteren Mitgliedern der Prüfungskommission, Herrn Prof. Dr. Florian Kraus und Herrn Prof. Dr. Ulrich Tallarek, danke ich ebenfalls für die bereitwillige Unterstützung. Ein besonderer Dank gilt hier nochmals Prof. Dr. Florian Kraus, der mich während meiner Arbeiten mit elementarem Fluor unterstützt und angeleitet hat.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Dr. Andreas Kolb, Christian Heinrich Müller, Dr. Christian Schüttler, Anja Fischer, Dr. Sandra Gebhardt, Florian Hett, Dr. Stephen Middel, Dr. Christopher Bernd Pfaff, Dennis Rabenau, Wolf Mathis Rink, Steffen Skowaisa und Dr. Johannes Westmeier möchte ich für die Schaffung eines hervorragenden Arbeitsklimas danken. Ich hatte mit euch eine wirklich sehr schöne Zeit und werde mich immer wieder gerne an euch zurückerinnern.

Ein besonderen Dank gilt hier allen Korrekturlesern dieser Arbeit und ich hoffe, dass es nicht ganz so schlimm für euch war.

Ich möchte mich auch noch bei meinen Bachelor- und Vertiefungsstudenten Corinna Erika Arend, Fabian Daus, Niklas Eizenhöfer, Mark Paul Fischer, Luomo Li, Wolf Mathis Rink und Thomas Zimmermann, dass sie mir bei meinen Projekten große Hilfe geleistet haben.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen externen Arbeitskreismitgliedern Dr. Carsten Auel, Michel Blitz, Fabian Daus, Florian Faulenbach, Prof. Dr. Peter Graumann, Maximilian Jung, Dennis Klee, Dr. Stefan Lenz, Horst Lüning, Lukas Millbrodt, Thomas Mietke, Lennart Nücke, Paul Nikodemiak, Dr. Jan Reutzel, Daniel Rotter, Dr. Alexandra Schmidt, Dr. Michael Schween und Peter Sušnik für die tollen Gespräche in geselliger Runde.

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern der Ebene – 1, aller Serviceabteilungen, Werkstätten und der Verwaltung. Mein besonderer Dank gilt hierbei den Mitarbeitern der NMR-Abteilung

Dr. Xiulan Xie, Dr. Roland Wagner, Gerd Häde, Cornelia Mischke und Klaus Pützer für das Messen der NMR-Proben.

Meinen Marburger Freunden und Kommilitonen Andreas und Lucia, Anthony, Alexander, Hanna, Timo, Eugen, Michael, Kathrin, Katharina, Isabelle, Lucia und Mario, Annuska, Sander und Anna möchte ich für die schönen Jahre des Studiums danken.

Pascal Butscher, Dr. Martin Güngerich, Vanessa Hager, Anna Sofie Kuhl, Oliver Merten und Simone Stitz danke ich dafür, dass sie mich während des Sports den Uni-Stress vergessen ließen.

Meiner Familie danke ich von ganzem Herzen.

Wichtige Verbindungen aus Kapitel 3.1

